учебник

Медицинская физиология

АРТУР К. ГАЙТОН
ДЖОН Э. ХОЛЛ

учебник

Медицинская физиология

Артур К. Гайтон

Заслуженный профессор кафедры физиологии и биофизики
Медицинского Центра Миссисипского Университета
Джексон, Миссисипи

Джон Э. Холл

Профессор и заведующий кафедрой физиологии и биофизики
Медицинского Центра Миссисипского Университета
Джексон, Миссисипи

Допущено Учебно-методическим объединением по классическому университетскому образованию в качестве учебника для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению «Биология» и специальности «Физиология»

Москва
«Логосфера»
2008

УДК 612
ББК 28.707.3
Г-14

Данное издание представляет собой перевод
с английского оригинального издания **Textbook of Medical Physiology**.
Перевод опубликован по контракту с издательством Elsevier

Научное редактирование
Доктор медицинских наук, профессор *В.И. Кобрин*

Перевод с английского
Косицкая О.Г. (главы 62–66); *Кузнецова Т.Е.* (главы 4–8, 32–42, 45–61);
Монгуш М.И. (главы 67–83); *Павлов Н.Б.* (главы 43, 44, 84);
Свешников Д.С., Образцова Е.Н. (главы 1–3, 25–31);
Трубецкая Л.В. (главы 9–24)

Г-14 **Гайтон, А.К. Медицинская физиология** / А.К. Гайтон, Дж.Э. Холл / Пер. с англ.; Под ред. В.И. Кобрина. — М.: Логосфера, 2008. — 1296 с. : ил. : 21,1 см. — ISBN 978-5-98657-013-6.

В новом издании классического учебника «Медицинская физиология» сохранены все традиции А.К. Гайтона и Дж.Э. Холла в представлении ключевых концепций физиологии в предельно ясной и привлекательной форме изложения. Учебник охватывает все главные системы организма человека, уделяя особое внимание их взаимодействию, вопросам гомеостазиса и патофизиологическим проблемам и отражая самые последние сведения в области медицинской физиологии. Кроме того, последнее издание было усовершенствовано в соответствии с современными требованиями: обновленный полноцветный дизайн делает книгу более привлекательной, облегчает понимание и усвоение информации; в качестве иллюстраций использовано более 800 рисунков, включая кардиограммы, полноцветные диаграммы, графики; из них более 300 — совершенно новых! В то же время учебник «Медицинская физиология» сохраняет основные принципы изложения материала всех предыдущих его изданий: он разделен на короткие, легко читаемые главы; содержит много таблиц для быстрого ознакомления и анализа информации; в нем обсуждаются основные концепции, которые сопровождаются клиническими примерами, отражающими реальные ситуации; указана взаимосвязь патофизиологии с клинической медициной.

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

УДК 612
ББК 28.707.3

Предупреждение. Знания и практический опыт в области медицинской физиологии постоянно развиваются. Новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, поэтому может возникнуть необходимость в изменении методов диагностики, способов лечения и лекарственной терапии. В любом случае советуем читателям помимо этой книги обращаться к другим источникам информации. При назначении больным лекарственных средств необходимо ознакомиться с сопроводительной инструкцией, вложенной в упаковку, для уточнения рекомендованной дозы, способа и продолжительности применения, а также противопоказаний. Только профессионал, полагаясь на собственный опыт и знания о больном, отвечает за постановку диагноза, определение дозировки и наилучшей схемы лечения для каждого пациента. По закону ни издатель, ни автор не несут какой-либо ответственности за любой вред и/или ущерб, нанесенный людям или собственности в результате или в связи с любым использованием материала, содержащегося в этой книге.

Все права защищены. Не допускается воспроизведение или распространение в любой форме или любым способом (электронным или механическим, включая фотокопирование, видеозапись или любую систему хранения и поиска информации) без письменного разрешения издателя. Разрешение можно запросить непосредственно у Elsevier's Health Sciences Rights Department в Филадельфии, Пенсильвании, США: телефон: (+1) 215 239 3804, факс: (+1) 215 239 3805, e-mail: healthpermissions@elsevier.com или on-line на http://www.elsevier.com.

ISBN 978-5-98657-013-6 (рус.)
ISBN 0-7216-0240-1 (англ.)

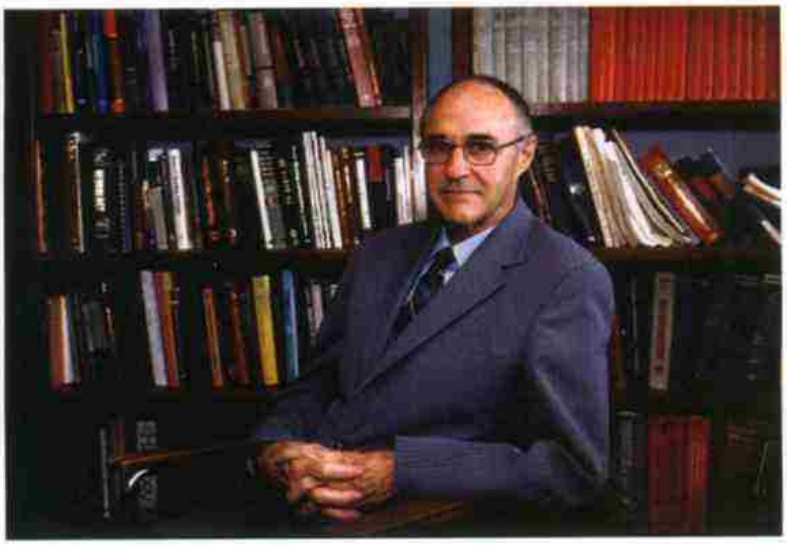
© Elsevier Inc., 2006
This edition of Textbook of Medical Physiology 11e by Arthur C. Guyton & John E. Hall is published by arrangement with Elsevier Inc., New York, New York, USA
© ООО «Логосфера», 2008

Моей семье

за их огромную поддержку, терпение
и понимание и за их любовь

Артуру К. Гайтону

за его талантливые и новаторские
исследования, за его преданность делу образования,
за то, что открыл для нас волнение
и восторг физиологии, и за то, что служит
вдохновляющим образцом для подражания



Артур К. Гайтон, доктор медицины
1919–2003

ПАМЯТИ АВТОРА

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

Артур Клайфтон Гайтон родился в Оксфорде, штат Миссисипи, в семье доктора Билли С. Гайтона — весьма уважаемого специалиста по болезням глаз, уха, носа и горла, позднее ставшего деканом медицинской школы университета в Миссисипи, и Кейт Смолвуд Гайтон — преподавателя математики и физики, которая до брака была миссионером в Китае. В детстве и юности Артур любил наблюдать за работой своего отца в клинике Гайтона, играть в шахматы и обмениваться сюжетами с Уильямом Фолкнером, строить парусные шлюпки (одну из которых он позднее продал Фолкнеру). Кроме того, он создавал бесчисленные механические и электрические устройства, которые продолжал создавать в течение всей жизни. Его блестящий ум проявился рано, когда он стал первым учеником в своем классе в университете штата Миссисипи. Позднее он стал выдающимся студентом Гарвардской медицинской школы, а затем аспирантом, когда начал осваивать хирургию в главном госпитале штата Массачусетс.

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

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

Выдающийся физиолог. Научное наследие Артура Гайтона, представленное в 600 статьях и 40 книгах, является легендарным и позволяет считать его одним из самых выдающихся физиологов истории. Его исследования охватили фактически все аспекты проблемы регуляции сердечно-сосудистой системы и послужили основой многих плодотворных концепций, которые ныне являются неотъемлемой частью нашего понимания сердечно-сосудистых нарушений, таких как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и отек. Трудно обсуждать сердечно-сосудистую физиологию, не учитывая представлений А.К. Гайтона о сердечном выбросе и венозном возврате, отрицательном давлении интерстициальной жидкости и регуляции объема жидкости в тканях и отеке, регуляции тканевого кровотока и саморегуляции кровотока во всем организме, о натрийурезе в зависимости от почечного давления и долговременной регуляции кровяного давления. Действительно, его концепции о регуляции сердечно-сосудистой системы представлены фактически в каждом значимом учебнике физиологии. Эти концепции стали настолько известными, что иногда забывают об их происхождении.

Одним из самых важных научных достижений доктора А.К. Гайтона было применение им технических принципов и системного анализа к сердечно-сосудистой регуляции. Он использовал математические и графические методы для количественной оценки различных аспектов функции системы кровообращения еще до того, как стали широко доступны компьютеры. А.К. Гайтон создавал аналоговые компьютеры и был новатором в области применения анализа сложных систем для моделирования сердечно-сосудистой системы до появления цифровых вычислительных машин. Использование компьютеров в научных исследованиях дало ему возможность расширить модели сердечно-сосудистой системы и включить в них, наряду с функциями сердца и сосудов, почки и жидкости тела, гормоны и вегетативную нервную систему [2]. А.К. Гайтон провел также первый всесторонний системный анализ регуляции кровяного давления. Этот уникальный подход к физиологическому исследованию предшествовал появлению биомедицинской инженерии, которую Артур Гайтон помогал внедрить и продвинуть в физиологию, способствуя превращению дисциплины в количественную, а не описательную науку.

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

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

Любовь доктора А.К. Гайтона к физиологии была превосходно сформулирована в его президентском адресе, посвященном Американскому физиологическому обществу в 1975 г. [3], соответственно названному *«Физиология, Красота и Философия»*. Позвольте мне процитировать лишь одно предложение из этого адреса: *«Что другой человек, будь он богословом, юристом, доктором медицины, физиком, или кем бы то ни было, знает больше, чем ты, физиолог, о жизни? Ведь физиология — истинное объяснение жизни. Какой другой предмет обсуждения может быть более пленительным, более захватывающим, более привлекательным, чем сама жизнь?»*

Великий учитель. Научные достижения доктора Артура Гайтона легендарны, однако его педагогическая деятельность, вероятно, имела еще большее значение. Одно то, что он и его замечательная жена Рут воспитали десять детей, ставших выдающимися врачами, — замечательный педагогический успех. Восемь детей Гайтона закончили Гарвардскую медицинскую школу, один — Медицинскую школу университета Дьюка и один — Медицинскую школу университета Майами после получения степени доктора философии в Гарварде. В статье, опубликованной в *Reader's Digest* в 1982 г., была ярко описана их удивительная семейная жизнь [4].

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

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

Доктор А.К. Гайтон был превосходным преподавателем университета в Миссисипи, где работал более 50 лет. Всегда занятый административными обязанностями, научными исследованиями, подготовкой к печати своих трудов и преподавательской деятельностью, он никогда не отказывался поговорить с оказавшимся в затруднении студентом. А.К. Гайтон не принимал приглашений прочитать престижную лекцию, если это противоречило расписанию его учебной работы.

Его вклад в образование в большой степени связан со многими поколениями аспирантов и докторантов по физиологии. Он обучал более 150 ученых, по крайней мере, 29 из которых стали заведующими собственных кафедр, а 6 — президентами Американского физиологического общества.

А.К. Гайтон поддерживал в студентах веру в их способности и подчеркивал свое убеждение, что «в мире науки действительно успешны лишь те, кто постоянно занимается самообразованием». Он настаивал, чтобы его ученики свои экспериментальные данные интегрировали в широкую концептуальную структуру, включающую другие взаимодействующие системы. Такой подход обычно позволял им совершенствовать количественный анализ и лучше понимать изучаемые физиологические системы. Не было более плодовитого педагога в подготовке лидеров физиологии, чем Артур Гайтон.

Учебник «*Медицинская физиология*» доктора Артура Гайтона, впервые изданный в 1956 г., быстро стал самым востребованным в мире учебником по этой дисциплине. А.К. Гайтон обладал даром объяснять сложные понятия так ясно и занимательно, что изучение физиологии превращалось почти в забаву. Он написал книгу не для того, чтобы произвести впечатление на коллег по профессии, а чтобы учить своих студентов. Популярность учебника среди студентов сделала его наиболее широко используемым учебником физиологии в истории. Одного этого достижения достаточно для утверждения его наследия.

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

Своим учебником «*Медицинская физиология*», переведенным на 13 языков, А.К. Гайтон, вероятно, сделал для преподавания физиологии в мире больше, чем любой другой человек. В отличие от большинства известных учебников, часто имеющих 20 или более авторов, первые восемь изданий были полностью написаны самим доктором А.К. Гайтоном — случай беспрецедентный для любого большого медицинского учебника. За его громадный вклад в медицинское образование доктор А.К. Гайтон в 1996 г. получил премию Абрахама Флекснера от Ассоциации американских медицинских колледжей (AAMC). Согласно AAMC, Артур Гайтон «...в течение прошлых 50 лет оказал беспрецедентное влияние на медицинское образование». Кроме того, в его честь Американское физиологическое общество учредило ежегодную премию Артура Гайтона за заслуги в области преподавания.

Вдохновляющий образец для подражания. Достижения доктора А.К. Гайтона выходят далеко за пределы науки, медицины и образования. Он был вдохновляющим образцом для подражания как в жизни, так и в науке. Никто не оказал большего вдохновляющего влияния на мою научную карьеру, чем доктор А.К. Гайтон. Он учил своих студентов не только физиологии, а гораздо большему — он учил нас жизни, не столько тем, что говорил, но своим необыкновенным мужеством и верностью высочайшим стандартам.

У А.К. Гайтона была особая способность увлекать людей своей неукротимой силой духа. Хотя у него были серьезные проблемы в связи с полиомиелитом, те из нас, кто с ним работал, никогда не воспринимал его как инвалида. Нам приходилось стараться не отставать от него! Его блестящий ум, его неутомимая преданность науке, образованию и семье, его личность очаровывали студентов и стажеров, коллег по профессии, политических деятелей, деловых лидеров и фактически каждого, кто знал его. Он не поддавался последствиям полиомиелита. Его мужество бросало нам вызов и вдохновляло нас. Он ожидал только лучшего и каким-то образом находил самое лучшее в людях.

Мы приветствуем великолепную жизнь Артура Гайтона, сознавая, что в неоплатном долгу перед ним. Он передал нам творческий и новаторский подход к исследованию и много новых научных концепций. Он предоставил бесчисленным студентам во всем мире возможность понять физиологию, а многим из нас подарил захватывающую научную карьеру. Он вдохновлял нас своей преданностью образованию, уникальной способностью открывать лучшее в окружающих людях, теплой и щедрой душевностью и мужеством. Это невосполнимая потеря для нас, но он останется в нашей памяти как яркий пример самого лучшего в человеке. Артур Гайтон был реальным героем мира, и его наследие будет жить вечно.

Джон Э. Холл

Литература

1. Brinson C., Quinn J. Arthur C. Guyton — His Life, His Family, His Achievements. Jackson, MS, Hederman Brothers Press, 1989.
2. Guyton A.C., Coleman T.G., Granger H.J. Circulation: overall regulation. Ann Rev Physiol 34:13-46, 1972.
3. Guyton A.C. Past-President's Address. *Physiology, Beauty and a Philosophy.* The Physiologist 8:495-501, 1975.
4. Bode R. A Doctor Who's Dad to Seven Doctors — So Far Readers' Digest, December, 1982, pp. 141–145.
5. Guyton A.C. Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, Saunders, 1956.
6. Guyton A.C. An author's philosophy of physiology textbook writing. Adv Physiol Ed 19: sl-s5, 1998.

* Отсутствие структуры и логической последовательности в изложении материала (*прим. науч. ред.*).

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебник *«Медицинская физиология»* (первое издание) был написан Артуром К. Гайтоном почти 50 лет назад. В отличие от многих значимых медицинских учебников, часто имеющих 20 или более авторов, первые восемь изданий учебника *«Медицинская физиология»* были написаны полностью доктором А.К. Гайтоном, причем каждое новое издание выходило по плану в течение почти 40 лет. За эти годы учебник получил широкое распространение во всем мире и был переведен на 13 языков. Главной причиной беспрецедентного успеха книги была поразительная способность доктора Гайтона объяснять сложные физиологические процессы языком, хорошо понятным студентам. Основная цель А.К. Гайтона — научить студентов физиологии, а не поразить коллег по профессии. Его стиль изложения всегда сохранял интонации преподавателя, говорящего со своими студентами.

Мне посчастливилось работать с доктором А.К. Гайтоном в тесном сотрудничестве в течение почти 30 лет, я был удостоен чести помогать ему при подготовке 9-го и 10-го изданий. При подготовке 11-го издания моя цель была та же, что и в предыдущих изданиях — объяснить языком, легко понятным студентам, как различные клетки, ткани и органы человеческого тела работают вместе для поддержания жизни. Эта была трудная и увлекательная задача, поскольку быстрое расширение знаний физиологии продолжает раскрывать новые тайны функций организма. Было разработано много новых методов для изучения молекулярной и клеточной физиологии. Мы все больше можем представить принципы физиологии с позиции молекулярных и физических наук, а не просто как ряд отдельных и необъяснимых биологических феноменов. Такое изменение приветствуется, но оно также делает необходимым пересмотр каждой главы.

В этом издании я попытался сохранить прежнюю удобную для студентов унифицированную структуру текста и обеспечить достаточную полноту изложения материала для того, чтобы студенты захотели использовать книгу в будущем как базу для своего профессионального роста. Я надеюсь, что этот учебник передаст величие человеческого организма и многих его функций и будет стимулировать студентов к изучению физиологию на протяжении всей их профессиональной деятельности. Физиология обеспечивает связь между фундаментальными науками и медициной. Большим достоинством физиологии является то, что она объединяет индивидуальные функции различных клеток, тканей и органов всего тела в функциональное целое — человеческий организм. Действительно, организм человека гораздо больше, чем сумма его частей, и жизнь зависит от этой общей функции, а не от функции отдельных частей тела, изолированных от других.

Это приводит нас к важному вопросу: как отдельные органы и системы объединяются для поддержания надлежащей функции всего организма? К счастью, наш организм снабжен обширной сетью механизмов регуляции с обратной связью, которые обеспечивают необходимое равновесие, без которого мы не смогли бы существовать. Физиологи называют этот высокий

уровень регуляции внутренней среды *гомеостазисом.* Различные заболевания серьезно нарушают функциональное равновесие, ослабляя гомеостазис. Предельное нарушение даже одной функции делает невозможной жизнь всего организма. В связи с этим важная цель этой книги — показать эффективность и красоту механизмов гомеостазиса, а также представить результаты нарушений их функций при болезни.

Кроме того, мы стремились к максимально возможной точности. С этой целью были собраны различные предложения и критические замечания многих физиологов, студентов и клиницистов всего мира и использованы для проверки точности фактических данных и соответствия их тексту. Но при переработке многих тысяч битов информации вполне возможны ошибки, поэтому я хотел бы обратиться ко всем читателям с просьбой присылать информацию о замеченных ими ошибках или неточностях. Физиологи понимают важность обратной связи для надлежащей функции человеческого организма; точно также обратная связь важна для совершенствования учебника «*Медицинская физиология*». Многим людям, которые нам помогли при подготовке учебника, я выражаю искреннюю благодарность.

Необходимо коротко объяснить некоторые особенности 11-го издания. Многие главы были пересмотрены в связи с необходимостью включения новых физиологических данных, вместе в тем тщательно контролировалось общее количество текста с целью ограничения объема книги, чтобы ее могли было эффективно использовать студенты медицинских вузов и специалисты в области здравоохранения. Изменены также многие рисунки: теперь они представлены в более красочном виде. Новые литературные ссылки отбирались, преимущественно, по представленным в них физиологическим принципам, качеству их собственной библиографии и их доступности. Использование этих библиографических ссылок могут дать возможность студенту получить полное представление о современном состоянии практически всех областей физиологии.

Другой особенностью является использование двух размеров шрифтов. Материал, напечатанный на полную колонку основным шрифтом, представляет собой фундаментальную физиологическую информацию, которая потребуется студентам фактически во всех видах их медицинской и научной деятельности. Мелким шрифтом на более узком размере колонки напечатан материал нескольких типов. Во-первых, анатомическая, химическая и другая информация, необходимая для непосредственного обсуждения, но большинством студентов изучаемая подробнее в других курсах. Во-вторых, физиологическая информация, особо важная для определенных областей клинической медицины. В-третьих, информация, имеющая ценность для студентов, желающих изучить особые физиологические механизмы более глубоко.

Я хочу поблагодарить многих людей, которые помогли при подготовке этой книги, включая моих коллег по кафедре физиологии и биофизики Медицинского центра университета в Миссисипи, за их ценные предложения. Я также благодарен *Ivadelle Osberg Heidke*, *Gerry McAlpin* и *Stephanie Lucas* за их превосходные секретарские услуги и *William Schmitt*, *Rebecca Gruliow*, *Mary Anne Folcher* и остальным сотрудникам издательства Elsevier Saunders за редактирование учебника и отличное качество полиграфического исполнения.

Наконец, я в громадном долгу перед Артуром Гайтоном за мою захватывающую карьеру в физиологии, за его дружбу и великую привилегию участия в создании учебника «*Медицинской физиология*», за вдохновение, которым он одарил всех, кто знал его.

Джон Э. Холл

ОТ РЕДАКТОРА ИЗДАНИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

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

Учебник *«Медицинская физиология»* А.К. Гайтона и Дж.Э. Холла широко известен во всем мире и, естественно, в нашей стране. Как совершенно справедливо указывает Дж.Э. Холл в предисловии к учебнику, «главной причиной беспрецедентного успеха книги была поразительная способность доктора А.К. Гайтона объяснять сложные физиологические процессы языком, хорошо понятным студентам. При каждом издании учебника главной целью А.К. Гайтона было научить студентов физиологии, а не поразить коллег по профессии. Его стиль изложения всегда сохранял интонации преподавателя, говорящего со своими студентами». Таким образом, данный учебник в первую очередь предназначен для студентов и аспирантов медицинских и биологических факультетов высших учебных заведений. Авторы не ограничились исключительно данными, которые обычно относят к физиологии. Они постарались, насколько это необходимо, дать общие сведения о смежных областях, что, естественно привело к увеличению объема учебника. Большой объем учебника в определенном смысле не является недостатком, а скорее достоинством, поскольку каждый может найти для себя полезную информацию: от основных физических законов и химических процессов до изменений в организме человека при космических полетах или погружениях в глубины океана.

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

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

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

При определенном критическом отношении к некоторым положениям этого учебника вдумчивый читатель сможет найти в нем много нового и полезного. Следует приветствовать решение издательства «Логосфера» издать знаменитый учебник *«Медицинская физиология»* А.К. Гайтона и Дж.Э. Холла на русском языке.

Научный редактор
В.И. Кобрин

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AGRP	Меланин-опосредованный белок
α-MSH	α-меланоцитостимулирующий гормон
Ig	Иммуноглобулин
MCR	Меланокортиновые рецепторы
POMC	Проопиомеланокортиновые нейроны
PYY	Пептид YY
T_3	Трийодтиронин
T_4	Тироксин
АД	Артериальное давление
АДГ	Антидиуретический гормон
АДФ	Аденозиндифосфат
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
АМФ	Аденозинмонофосфат
АПФ	Ангиотензин-превращающий фермент
АТI	Ангиотензин I
АТII	Ангиотензин II
АТФ	Аденозинтрифосфат
АХ	Ацетилхолин
Ацетил-КоА	Ацетилкоэнзим А
ВПСП	Возбуждающий постсинаптический потенциал
ГАМК	Гамма-аминомасляная кислота
ГДФ	Гуанозиндифосфат
ГИП	Гастроингибирующий пептид
ГКГ	Главный комплекс гистосовместимости
Г-КСФ	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ	Гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор
ГнРГ	Гонадотропин-рилизинг гормон
ГРРГ	Гормон роста-рилизинг гормон
ГТФ	Гуанозинтрифосфат
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК	Дизоксирибонуклеиновая кислота
ДФГ	2,3-дифосфоглицерат
ЕПС	Единица периферического сопротивления
ИЛ	Интерлейкин
ИМТ	Индекс массы тела
$ИФ_3$	Инозитолтрифосфат
ИФР	Инсулиноподобный фактор роста
КоА	Коэнзим А
КОЕ-Б	Колониеобразующая единица бластная
КОЕ-ГМ	Колониеобразующая единица гранулоцитарно-моноцитарная
КОЕ-М	Колониеобразующая единица мегакариоцитарная
КОЕ-С	Колониеобразующая единица селезеночная
КОЕ-Э	Колониеобразующая единица эритроцитарная
КРГ	Кортикотропин-рилизинг гормон
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
ЛКЯ	Латеральное коленчатое ядро
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
ЛСК	Лимфоидная стволовая клетка
М-КСФ	Моноцитарный колониестимулирующий фактор
мРНК	Матричная РНК
МСГ	Меланоцитостимулирующий гормон
НАД	Никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ПНП	Предсердный натрийуретический пептид
ПНФ	Предсердный натрийуретический фактор
ПОМК	Проопиомеланокортин
ППТ	Почечный плазмоток
ПТГ (ПГ)	Паратиреоидный гормон (паратгормон)
РНК	Рибонуклеиновая кислота
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
ССДН	Среднее системное давление наполнения
ТАП	Тканевый активатор плазминогена
ТГ	Тиреоглобулин
ТПСП	Тормозной постсинаптический потенциал
ТРГ	Тиреотропин-рилизинг гормон
тРНК	Транспортная РНК
ТТГ	Тиреотропный гормон
ФАД	Флавинаденинидинуклеотид
ФМН	Флавинмононуклеотид
ФНО	Фактор некроза опухолей
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	Хорионический гонадотропин человека
ХЦК	Холецистокинин
цАМФ	Циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	Циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	Центральная нервная система
ЭДС	Электродвижущая сила
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭПР	Эндоплазматический ретикулум
ЭХП-клетки	Энтерохромаффиноподобные клетки
ЭЭГ	Электроэнцефалограмма
ЮГА	Юкстагломерулярный аппарат
ЯК	Янускиназа

СОДЕРЖАНИЕ

ЧАСТЬ I
ВВЕДЕНИЕ В ФИЗИОЛОГИЮ: КЛЕТОЧНАЯ И ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

ГЛАВА 1
Общие принципы функционирования организма и контроль состояния внутренней среды 3
Клетка как структурно-функциональная единица живого организма 3
Внеклеточная жидкость как внутренняя среда организма 4
Гомеостатические механизмы основных систем организма 4
Гомеостаз 4
Транспорт и перемешивание внеклеточной жидкости. Кровеносная система 5
Источники поступления кислорода и питательных веществ во внеклеточную жидкость 5
Удаление конечных продуктов обмена 6
Регуляция функций организма 6
Воспроизведение 6
Регуляторные системы организма 6
Примеры регуляторных механизмов 6
Характеристики регуляторных систем 8
Кратко об автоматизме организма 10

ГЛАВА 2
Клетка и ее функции 11
Строение клетки 11
Структура клетки 12
Мембранные образования клетки 12
Цитоплазма и ее органеллы 15
Ядро 17
Ядерная мембрана 18
Ядрышки и образование рибосом 18
Сравнение животной клетки с доклеточными формами жизни 18
Функциональные системы клетки 19
Эндоцитоз — захват веществ клеткой 19
Гидролиз чужеродных веществ, поступающих в клетку путем пиноцитоза и фагоцитоза. Роль лизосом 20
Синтез и образование структур клетки с помощью эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи 21
Извлечение энергии из питательных веществ. Роль митохондрий 22
Движения клеток 24
Амебоидное движение 24
Движение ресничек 26

ГЛАВА 3
Генетический контроль синтеза белка, клеточных функций и деления клеток 28
Гены в клеточном ядре 28
Генетический код 31
Транскрипция — перенос генетического кода из ядра с ДНК в цитоплазму на РНК 31
Синтез РНК 31
Транскрипция — сборка цепи РНК из нуклеотидов на матрице ДНК 32
Кодоны матричной РНК 33
Антикодоны транспортной РНК 33
Рибосомная РНК 34
Синтез белка на рибосомах. Трансляция 34
Синтез других веществ в клетке 36
Регуляция активности генов и биохимических функций клетки 36
Генетическая регуляция 37
Регуляция внутриклеточных функций, опосредованная ферментами 38
Клеточное деление также находится под контролем ДНК 39
Деление клетки начинается с репликации ДНК 39
Хромосомы и их репликация 40
Митоз 40
Регуляция клеточного деления 41
Дифференцировка клеток 41
Апоптоз — запрограммированная гибель клеток 42
Злокачественное перерождение клеток 43

ЧАСТЬ II
ФИЗИОЛОГИЯ МЕМБРАНЫ. НЕРВЫ И МЫШЦЫ

ГЛАВА 4
Транспорт веществ через клеточную мембрану 47
Липидный барьер и транспортные белки клеточной мембраны 47
Диффузия 48
Диффузия через клеточную мембрану 49
Диффузия через белковые каналы и воротный механизм этих каналов 49
Облегченная диффузия 52
Факторы, влияющие на общую величину диффузии 52
Осмос через избирательно проницаемые мембраны. Общая диффузия воды 53
Активный транспорт веществ через мембраны 55
Первично активный транспорт 56
Вторично активный транспорт. Котранспорт и контртранспорт 57
Активный транспорт через клеточные пласты 59

ГЛАВА 5
Мембранные потенциалы и потенциалы действия 60
Физические основы мембранных потенциалов 60
Мембранные потенциалы, связанные с диффузией 60
Измерение мембранного потенциала 62
Потенциал покоя нервных волокон 63

Происхождение нормального мембранного потенциала покоя 64
Потенциал действия нервного волокна 65
Электроуправляемые натриевые и калиевые каналы 65
Последовательность событий, лежащих в основе потенциала действия 68
Роль других ионов в развитии потенциала действия 68
Возникновение потенциала действия 69
Распространение потенциала действия 69
Полное восстановление градиента концентрации ионов натрия и калия после потенциалов действия. Важность энергетического метаболизма 70
Плато в некоторых потенциалах действия 71
Ритмическая активность некоторых возбудимых тканей. Периодически повторяющийся разряд 72
Особые характеристики передачи сигналов в нервных стволах 73
Возбуждение — процесс возникновения потенциала действия 74
Рефрактерный период после потенциала действия, во время которого новый стимул не может вызывать возбуждение 74
Снижение возбудимости. Стабилизаторы и местные анестетики 75
Регистрация мембранных потенциалов и потенциалов действия 76

ГЛАВА 6
Сокращение скелетной мышцы 76
Физиологическая анатомия скелетной мышцы 76
Волокно скелетной мышцы 76
Общие механизмы мышечного сокращения 78
Молекулярные механизмы мышечного сокращения 79
Молекулярные особенности сократительных нитей 79
Влияние степени перекрытия актиновых и миозиновых нитей на напряжение, развиваемое сокращающейся мышцей 82
Связь между скоростью сокращения и нагрузкой 83
Энергетика мышечного сокращения 83
Производительность во время мышечного сокращения 83
Источники энергии для мышечного сокращения 83
Характеристики сокращения целой мышцы 85
Механика сокращений скелетных мышц 86
Реконструкция мышцы для приведения ее в соответствие с функцией 88
Трупное окоченение 89

ГЛАВА 7
Возбуждение скелетной мышцы. Нервно-мышечная передача и сопряжение возбуждения и сокращения 90
Передача импульсов от нервных окончаний к волокнам скелетной мышцы. Нервно-мышечное соединение 90
Секреция ацетилхолина нервными окончаниями 91
Молекулярная биология образования и выделения ацетилхолина 93
Лекарственные средства, усиливающие или блокирующие передачу в нервно-мышечном соединении 94
Миастения 94
Потенциал действия мышцы 95
Распространение потенциала действия внутрь мышечного волокна по поперечным трубочкам 96
Процесс сопряжения возбуждения и сокращения 96
Система поперечных трубочек и саркоплазматического ретикулума 96
Выделение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума 96

ГЛАВА 8
Сокращение и возбуждение гладких мышц 98
Сокращение гладких мышц 98
Типы гладких мышц 98
Механизм сокращения гладких мышц 99
Регуляция сокращения ионами кальция 101
Нервная и гуморальная регуляция сокращений гладких мышц 102
Нервно-мышечные соединения в гладких мышцах 102
Мембранные потенциалы и потенциалы действия в гладких мышцах 103
Влияние местных тканевых факторов и гормонов, вызывающее сокращение гладких мышц без потенциалов действия 105
Источники ионов кальция, вызывающих сокращение: внеклеточная жидкость (через клеточную мембрану) и саркоплазматический ретикулум 106

ЧАСТЬ III
СЕРДЦЕ

ГЛАВА 9
Сердечная мышца. Сердце как насос. Функция клапанов сердца 111
Физиология сердечной мышцы 111
Структурно-функциональные особенности сердечной мышцы 111
Потенциал действия сердечной мышцы 113
Сердечный цикл 115
Диастола и систола 115
Связь электрокардиограммы с циклом сердечной деятельности 116
Насосная функция предсердий 116
Насосная функция желудочков 116
Функция клапанов сердца 117
Кривая аортального давления 118
Тоны сердца и насосная функция сердца 118
Работа сердца в качестве насоса 118
Графический анализ насосной функции желудочков 119

Химическая энергия, необходимая для сердечных сокращений. Потребление кислорода сердцем 120
Регуляция насосной функции сердца 120
Внутрисердечная регуляция деятельности сердца. Механизм Франка–Старлинга ... 120
Влияние ионов калия и кальция на функцию сердца 122
Влияние температуры на функцию сердца .. 123
Повышение артериального давления (в физиологических пределах) не приводит к уменьшению сердечного выброса 123

ГЛАВА 10
Ритмическое возбуждение сердца 124
Проводящая система сердца 124
Синусный узел 124
Межузловые пучки и проведение импульса по предсердиям 126
Атриовентрикулярный узел и задержка проведения импульса от предсердий к желудочкам 127
Быстрое проведение в системе Пуркинье желудочков 127
Распространение сердечного импульса в миокарде желудочков 128
Общая картина распространения возбуждения по сердцу 128
Контроль над возбуждением и проведением в сердце 128
Синусный узел — водитель ритма сердца .. 128
Роль системы Пуркинье в синхронизации сокращений желудочков 129
Нервный контроль над частотой сердечных сокращений и проведением импульса. Симпатические и парасимпатические нервы сердца 129

ГЛАВА 11
Нормальная электрокардиограмма 132
Характеристика нормальной электрокардиограммы 132
Волны деполяризации и волны реполяризации 132
Связь между зубцами электрокардиограммы и сокращением предсердий и желудочков 134
Калибровка амплитуды и длительности на электрокардиограмме 134
Методы регистрации электрокардиограммы 135
Чернильнопишущие приборы 135
Распространение электрического тока вокруг сердца во время сердечного цикла 135
Регистрация электрических потенциалов от частично деполяризованного миокардиального синцития 135
Распространение электрических токов в грудной клетке вокруг сердца 136
Электрокардиографические отведения 137
Три двуполюсных отведения от конечностей 137
Грудные (прекордиальные) отведения 139
Усиленные однополюсные отведения от конечностей 139

ГЛАВА 12
Электрокардиограмма при нарушениях функций сердечной мышцы и коронарных сосудов. Векторный анализ 141
Принцип векторного анализа электрокардиограммы 141
Применение вектора для изображения электрических потенциалов 141
Направление вектора обозначается в угловых градусах 142
Оси стандартных двуполюсных отведений и усиленных однополюсных отведений от конечностей 142
Векторный анализ потенциалов, зарегистрированных в различных отведениях 143
Векторный анализ нормальной электрокардиограммы 144
Векторы, которые последовательно формируются в процессе деполяризации желудочков. Комплекс QRS 144
Электрокардиограмма во время реполяризации — зубец T 146
Деполяризация предсердий — зубец P 147
Векторкардиограмма 147
Электрическая ось сердца (желудочковый QRS-вектор) и ее значение 148
Определение направления электрической оси с помощью стандартных отведений электрокардиограммы 148
Отклонение электрической оси сердца и его причины 149
Причины изменения вольтажа комплекса QRS 151
Увеличение вольтажа в стандартных биполярных отведениях 151
Уменьшение вольтажа электрокардиограммы 151
Резко измененный и продолжительный комплекс QRS 151
Продолжительный комплекс QRS в результате гипертрофии или дилатации сердца 151
Продолжительный комплекс QRS в результате блокады системы Пуркинье 152
Причины резкого изменения рисунка комплекса QRS 152
Токи повреждения 152
Влияние токов повреждения на комплекс QRS 153
J-точка — нулевая точка отсчета для анализа токов повреждения 154
Потенциал повреждения при нарушениях коронарного кровообращения 155
Изменения зубца T 157
Влияние медленного распространения волны деполяризации на характеристики зубца T 157
Укорочение периода деполяризации в отдельных областях желудочков вызывает изменение зубца T 157

ГЛАВА 13
Сердечные аритмии и их электрокардиографические проявления 158
Нарушение ритма синусного узла 158
Тахикардия 158
Брадикардия 158
Синусовая аритмия 159
Нарушения ритма, связанные с блокадой проведения сигналов по проводящей системе сердца 159
Синоатриальная блокада 159
Атриовентрикулярная блокада 160
Неполная атриовентрикулярная блокада ... 160
Неполная внутрижелудочковая блокада (электрическая альтернация) 161
Внеочередные сокращения (экстрасистолия) ... 161
Предсердные экстрасистолы 162
Экстрасистолы, возникающие за счет А-В узла или А-В пучка 162
Желудочковые экстрасистолы 162
Пароксизмальная тахикардия 163
Предсердная пароксизмальная тахикардия 164
Желудочковая пароксизмальная тахикардия 164
Фибрилляция желудочков 164
Феномен re-entry — круговое движение возбуждения как механизм развития фибрилляции 165
Цепная реакция как механизм развития фибрилляции 165
Электрокардиограмма во время фибрилляции желудочков 166
Электрошоковая дефибрилляция желудочков 167
Ручной массаж сердца (сердечно-легочная реанимация) в помощь дефибрилляции 167
Фибрилляция предсердий 167
Трепетание предсердий 168
Остановка сердца 168

ЧАСТЬ IV
КРОВООБРАЩЕНИЕ

ГЛАВА 14
Общий обзор системы кровообращения. Биофизические основы давления, объемного кровотока и сопротивления .. 173
Физические характеристики кровообращения 173
Теоретические основы кровообращения 175
Взаимосвязь между давлением, объемным кровотоком и периферическим сопротивлением 176
Объемный кровоток 176
Давление крови 179
Сопротивление кровотоку 180
Влияние давления на сосудистое сопротивление и кровоток в тканях 183

ГЛАВА 15
Растяжимость сосудов и функции артериальной и венозной систем 184
Растяжимость сосудов 184
Емкость сосудов 185
Кривые «объем–давление» артериальных и венозных сосудов 185
Медленно развивающаяся податливость сосудистой стенки (релаксация напряжения) 185
Пульсовые колебания артериального давления 186
Распространение пульсовой волны по периферическим артериям 188
Клинические методы измерения систолического и диастолического давления 188
Вены и функции вен 190
Венозное давление — давление в правом предсердии (центральное венозное давление) и давление в периферических венах 190
Емкостная функция вен 194

ГЛАВА 16
Микроциркуляция и лимфатическая система: обмен воды в капиллярах, тканевая жидкость и отток лимфы 196
Строение микроциркуляторного и капиллярного русла 196
Кровоток в капиллярах. Вазомоция 198
Общие функции капиллярной системы 198
Обмен воды, питательных веществ и других компонентов между кровью и тканевой жидкостью 198
Диффузия через капиллярную стенку 198
Интерстиций и интерстициальная жидкость 200
Фильтрация жидкости через стенку капилляра зависит от гидростатического и коллоидно-осмотического давления, а также от коэффициента фильтрации 200
Гидростатическое давление в капиллярах 201
Гидростатическое давление интерстициальной жидкости 202
Коллоидно-осмотическое давление плазмы 204
Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости 204
Обмен жидкости через стенку капилляра 205
Равновесие Старлинга для обмена жидкости в капиллярах 206
Лимфатическая система 208
Лимфатические сосуды организма 208
Образование лимфы 209
Скорость движения лимфы 209
Роль лимфатической системы в регуляции содержания белков в интерстициальной жидкости, а также объема и давления интерстициальной жидкости 210

ГЛАВА 17
Местная и гуморальная регуляция тканевого кровотока 212
Местная регуляция кровотока в зависимости от потребностей ткани 212

Механизмы регуляции кровотока 213
Краткосрочная регуляция местного кровотока 213
Долговременная регуляция местного кровотока 217
Развитие коллатерального кровообращения — проявление долговременной регуляции местного кровотока 219
Гуморальная регуляция кровообращения 219
Сосудосуживающие факторы 219
Сосудорасширяющие факторы 220
Влияние ионов и других химических факторов на сосуды 221

ГЛАВА 18
Нервная регуляция кровообращения. Быстрые механизмы регуляции артериального давления 222
Нервная регуляция кровообращения 222
Автономная нервная система 222
Роль нервной системы в быстрой регуляции артериального давления 226
Увеличение артериального давления при физической нагрузке и стрессе 227
Рефлекторные механизмы поддержания нормального уровня артериального давления 228
Реакция центральной нервной системы на ишемию — влияние сосудодвигательного центра на системное артериальное давление в условиях уменьшения мозгового кровотока 232
Особые механизмы нервной регуляции артериального давления 233
Роль соматических нервов и скелетных мышц в увеличении сердечного выброса и артериального давления 233
Дыхательные волны артериального давления 233
Сосудодвигательные волны артериального давления — колебание активности рефлекторных механизмов, контролирующих давление 233

ГЛАВА 19
Ведущая роль почек в долговременной регуляции артериального давления и развитии гипертонии. Объединенная система регуляции давления 235
Почечная система регуляции объема жидкости в организме контролирует артериальное давление 235
Количественная оценка гипертензивного диуреза, лежащего в основе регуляции артериального давления 236
Хроническая гипертензия (высокое кровяное давление), вызванная нарушением экскреторной функции почек 240
Ренин-ангиотензиновая система. Ее роль в регуляции давления и развитии гипертензии 243
Компоненты ренин-ангиотензиновой системы 244
Типы гипертензии, вызванные действием ангиотензина: гипертензия, связанная с ростом ренин-секретирующей опухоли, и гипертензия, вызванная инфузией ангиотензина II 246
Другие типы гипертензии, вызванной сочетанием избыточного объема жидкости и сужения сосудов 247
Первичная (эссенциальная) гипертензия ... 249
Кратко о комплексной многокомпонентной системе регуляции артериального давления ... 251

ГЛАВА 20
Сердечный выброс, венозный возврат и их регуляция 254
Величина сердечного выброса в состоянии покоя и при физической нагрузке 254
Регуляция сердечного выброса в зависимости от венозного возврата крови к сердцу. Роль сердечного механизма Франка–Старлинга 254
Регуляция сердечного выброса является результатом регуляции местного кровотока всех органов и тканей в зависимости от их метаболических потребностей 255
Для увеличения сердечного выброса существует предел 256
Какова роль нервной системы в регуляции сердечного выброса? 257
Патологически высокий и патологически низкий сердечный выброс 259
Высокий сердечный выброс при уменьшении общего периферического сопротивления 259
Низкий сердечный выброс 259
Количественный анализ регуляции сердечного выброса 260
Кривые сердечного выброса, используемые для количественного анализа 260
Кривые венозного возврата 262
Анализ величины сердечного выброса и уровня давления в правом предсердии при помощи кривых сердечного выброса и венозного возврата 265
Методы измерения сердечного выброса 267
Пульсирующий характер кровотока, измеренного электромагнитным или ультразвуковым флоуметром 267
Измерение сердечного выброса методом Фика 268
Измерение сердечного выброса методом разведения индикатора 268

ГЛАВА 21
Кровоток в скелетных мышцах и сердечный выброс во время физической нагрузки. Коронарный кровоток и ишемическая болезнь сердца 270
Кровоток в скелетных мышцах и его регуляция при физической нагрузке 270
Уровень кровотока в скелетных мышцах ... 270
Регуляция кровотока в скелетных мышцах .. 271

Функциональная перестройка системы кровообращения во время физической нагрузки ... 271
Коронарное кровообращение ... 274
Анатомия и физиология коронарного кровоснабжения ... 274
Нормальный коронарный кровоток ... 274
Регуляция коронарного кровотока ... 275
Специфические особенности метаболизма сердечной мышцы ... 276
Ишемическая болезнь сердца ... 277
Причины смерти при острой коронарной окклюзии ... 279
Стадии выздоровления после острого инфаркта миокарда ... 280
Функция сердца после перенесенного инфаркта миокарда ... 281
Боль при недостаточности коронарного кровообращения ... 281
Хирургическое лечение коронарной недостаточности ... 281

ГЛАВА 22
Сердечная недостаточность ... 283
Изменения гемодинамики при сердечной недостаточности ... 283
Острые проявления сердечной недостаточности ... 283
Последующие стадии развития сердечной недостаточности. Задержка жидкости в организме способствует нормализации сердечного выброса ... 284
Анализ изменений, возникших в результате острой сердечной недостаточности. Компенсированная недостаточность сердца ... 286
Тяжелая сердечная недостаточность. Развитие декомпенсации ... 286
Левожелудочковая недостаточность ... 288
Сердечная недостаточность с низким сердечным выбросом. Кардиогенный шок ... 288
Отеки у больных с сердечной недостаточностью ... 289
Резервные возможности сердца ... 291
Графические методы анализа сердечной недостаточности ... 292

ГЛАВА 23
Клапаны сердца и тоны сердца. Пороки клапанов и врожденные пороки сердца ... 296
Тоны сердца ... 296
Нормальные тоны сердца ... 296
Патология клапанов ... 298
Нарушения гемодинамики при приобретенных пороках сердца ... 300
Гемодинамика при аортальном стенозе и недостаточности аортального клапана ... 300
Гемодинамика при митральном стенозе и митральной недостаточности ... 301
Изменения гемодинамики при физической нагрузке у больных с пороками клапанов сердца ... 301
Нарушения гемодинамики при врожденных пороках сердца ... 302
Открытый артериальный (боталлов) проток — сброс слева направо ... 302
Тетрада Фалло — сброс справа налево ... 303
Причины формирования врожденных пороков сердца ... 304
Использование аппаратов экстракорпорального кровообращения во время кардио-хирургических операций ... 304
Гипертрофия миокарда при врожденных и приобретенных пороках сердца ... 304

ГЛАВА 24
Циркуляторный шок. Физиологические основы лечения ... 306
Причины шока ... 306
Циркуляторный шок, вызванный уменьшением сердечного выброса ... 306
Циркуляторный шок, не связанный с уменьшением сердечного выброса ... 306
Что происходит с артериальным давлением при развитии циркуляторного шока? ... 307
Нарушение состояния тканей является результатом циркуляторного шока любого происхождения ... 307
Стадии шока ... 307
Гиповолемический шок — шок, вызванный кровопотерей ... 307
Зависимость сердечного выброса и артериального давления от степени кровопотери ... 307
Прогрессирующий и непрогрессирующий геморрагический шок ... 309
Необратимый шок ... 313
Гиповолемический шок, связанный с уменьшением объема плазмы ... 314
Гиповолемический шок, вызванный травмой ... 314
Нейрогенный шок, связанный с увеличением емкости сосудистой системы ... 314
Анафилактический шок и гистаминовый шок ... 315
Септический шок ... 315
Физиологические основы противошоковой терапии ... 316
Восстановительная терапия ... 316
Лечение шока симпатомиметиками в одних случаях полезно, в других — нет ... 316
Другие терапевтические приемы ... 316
Остановка кровообращения ... 317
Влияние остановки кровообращения на головной мозг ... 317

ЧАСТЬ V
ЖИДКИЕ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА И ВЫДЕЛЕНИЕ

ГЛАВА 25
Жидкие среды организма: внеклеточная и внутриклеточная жидкости, межклеточная жидкость и отеки ... 321
Поступление и выделение жидкости организмом в норме уравновешены ... 321
Суточное потребление жидкости ... 321
Суточное выделение жидкости организмом ... 321

Распределение жидких сред организма 322
Внутриклеточная жидкость 323
Внеклеточная жидкость 323
Объем крови 323
Состав внутри- и внеклеточной жидкостей 323
Ионный состав плазмы и межклеточной жидкости одинаков 323
Основные компоненты внутриклеточной жидкости 325
Измерение объемов жидких сред организма на основе принципа разведения индикатора 325
Определение объемов отдельных жидких сред организма 326
Регуляция обмена жидкости и осмотического равновесия между внутри- и внеклеточной жидкостями 327
Теоретические основы осмоса и осмотического давления 327
Поддержание осмотического равновесия между внутри- и внеклеточной жидкостями 329
Объем и осмолярность внутри- и внеклеточной жидкостей при патологии 330
Результаты введения во внеклеточную жидкость различных растворов хлорида натрия 330
Растворы глюкозы и других веществ, предназначенных для парентерального питания 332
Нарушения обмена жидкости в клинике: гипо- и гипернатриемия 332
Причины гипонатриемии: избыток воды или недостаток натрия 332
Причины гипернатриемии: недостаток воды или избыток натрия 332
Отеки. Избыток жидкости в тканях 333
Внутриклеточный отек 333
Внеклеточный отек 333
Список причин, вызывающих внеклеточные отеки 334
Механизмы, в норме предотвращающие развитие отеков 335
Итоговые сведения по противоотечным факторам 337
Жидкость потенциальных полостей организма 337

ГЛАВА 26
Роль почек в образовании мочи: I. Фильтрация в клубочках, почечный кровоток и регуляция этих процессов 339
Разнообразные функции почек в поддержании гомеостаза 339
Физиологическая анатомия почек 341
Строение почек и мочевыводящих путей 341
Кровоснабжение почек 342
Нефрон как функциональная единица почки 342
Мочеиспускание 344
Физиологическая анатомия и нервные связи мочевого пузыря 344
Иннервация мочевого пузыря 344
Движение мочи из почки через мочеточник в мочевой пузырь 345
Наполнение мочевого пузыря и его тонус. Цистометрия 345
Рефлекс мочеиспускания 346
Способность головного мозга оказывать содействие или подавлять мочеиспускание 346
Нарушения мочеиспускания 347
Образование мочи путем фильтрации в клубочках, реабсорбции и секреции в канальцах почки 348
Фильтрация, реабсорбция и секреция различных веществ 348
Фильтрация в клубочках — первый этап образования мочи 349
Состав клубочкового фильтрата 334
СКФ составляет около 20% почечного плазмотока 350
Мембрана капилляров клубочков 350
Факторы, определяющие СКФ 351
Увеличение коэффициента фильтрации в клубочках приводит к возрастанию СКФ 352
Возрастание гидростатического давления в капсуле Боумена снижает СКФ 353
Возрастание онкотического давления в капиллярах клубочков снижает СКФ 353
Возрастание гидростатического давления в клубочках увеличивает СКФ 354
Кровоток в почке 354
Почечный кровоток и потребление кислорода 355
Факторы, определяющие почечный кровоток 355
Кровоток в прямых сосудах мозгового слоя почки гораздо ниже, чем в корковом слое 355
Физиологический контроль фильтрации в клубочках и почечного кровотока 356
Активация симпатического отдела автономной нервной системы снижает СКФ 356
Контроль кровообращения в почках с помощью гормонов и биологически активных веществ 357
Саморегуляция СКФ и кровообращение в почке 358
Значение саморегуляции СКФ в предупреждении значительных колебаний процесса выделения в почках 358
Роль гломерулотубулярного механизма обратной связи в саморегуляции СКФ 358
Саморегуляция почечного кровотока и СКФ с помощью миогенного механизма 359
Другие факторы, усиливающие почечный кровоток и СКФ. Значение поступления большого количества белка и увеличения концентрации глюкозы в крови 359

ГЛАВА 27
Роль почек в образовании мочи: II. Преобразование клубочкового фильтрата с помощью почечных канальцев 361

Канальцевая реабсорбция и секреция 361
Значительная величина и избирательность канальцевой реабсорбции 361
Пассивные и активные механизмы реабсорбции в канальцах 362
Активный транспорт 363
Пассивная реабсорбция воды с помощью осмоса в основном зависит от реабсорбции натрия 366
Пассивная реабсорбция ионов хлора, мочевины и других растворенных веществ путем диффузии 367
Реабсорбция и секреция в других отделах нефрона 368
Реабсорбция в проксимальном канальце ... 368
Транспорт воды и растворенных веществ в петле Генле 370
Дистальные канальцы 371
Вторая половина дистального канальца и корковый отдел собирательных трубочек 372
Собирательные протоки мозгового слоя почки 373
Сводные данные по содержанию различных растворенных веществ в разных отделах канальцевой системы 374
Регуляция реабсорбции в канальцах 374
Гломерулотубулярное равновесие — способность канальцев увеличивать интенсивность реабсорбции в ответ на увеличение фильтрации 375
Перитубулярные капилляры и силы, действующие в межклеточной жидкости почки 376
Влияние системного артериального давления на образование мочи. Механизмы прессорных натрийуреза и диуреза 378
Гуморальная регуляция канальцевой реабсорбции 378
Активация симпатического отдела автономной нервной системы усиливает реабсорбцию натрия 381
Использование методики клиренса для количественной оценки функции почки 381
Клиренс инулина можно использовать для оценки СКФ 382
Клиренс креатинина и его концентрацию в плазме можно использовать для оценки СКФ 382
Клиренс ПАГ можно использовать для оценки почечного плазмотока 382
Расчет фракции фильтрации с помощью отношения СКФ к почечному плазмотоку 383
Вычисление реабсорбции или секреции в канальцах с помощью клиренса различных веществ 383

ГЛАВА 28
Регуляция осмолярности внеклеточной жидкости и содержания натрия 385
Почки удаляют избыток жидкости благодаря формированию разведенной мочи 385
Концентрация мочи регулируется антидиуретическим гормоном 385
Механизмы, позволяющие почкам выделять разведенную мочу 386
Способность почек сберегать воду путем выделения концентрированной мочи 387
Обязательный объем мочи 387
Условия выделения концентрированной мочи: высокий уровень АДГ и гиперосмолярность мозгового слоя почки 388
Противоточный механизм создает гиперосмолярность в мозговом слое почки 388
Роль дистальных канальцев и собирательных протоков в выделении концентрированной мочи 390
Мочевина способствует созданию высокого осмотического давления в мозговом слое почки и концентрированию мочи 391
Противоточный обмен в прямых сосудах сохраняет высокую осмолярность мозгового слоя почки 392
Сводные данные о механизмах концентрирования мочи и изменения осмолярности в различных отделах канальцевой системы нефрона 394
Количественный анализ концентрирования и разведения мочи. Свободная вода и осмолярные клиренсы 395
Нарушение способности почек концентрировать мочу 396
Регуляция осмолярности и содержания натрия во внеклеточной жидкости 397
Оценка осмолярности плазмы по содержанию в ней ионов натрия 397
Система осморецепторы–АДГ как система с обратной связью 398
Синтез АДГ в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса и выделение АДГ задней долей гипофиза 398
Регуляция секреции АДГ с помощью сердечно-сосудистых рефлексов при снижении артериального давления и/или уменьшения объема крови 399
Сравнение роли сердечно-сосудистых рефлексов и осмолярности в секреции АДГ 400
Другие факторы, способствующие секреции АДГ 400
Роль жажды в регуляции осмолярности внеклеточной жидкости и содержания натрия 400
Центр жажды в ЦНС 400
Стимулы, вызывающие жажду 401
Пороговое значение осмолярности, вызывающее потребление воды 401
Слаженная деятельность системы осморецепторы–АДГ и механизм жажды в регуляции осмолярности и содержания натрия во внеклеточной жидкости 401

Роль ангиотензина II и альдостерона в регуляции осмолярности внеклеточной жидкости и содержания натрия 402
Механизм солевого аппетита, используемого для регуляции концентрации натрия и объема внеклеточной жидкости 403

ГЛАВА 29
Регуляция содержания калия, кальция и фосфатов почками. Включение почечных механизмов в систему регулирования объема циркулирующей крови и внеклеточной жидкости 404
Регуляция концентрации калия во внеклеточной жидкости и его выделения 404
Регуляция распределения калия в организме 405
Общее представление о выделении ионов калия почками 406
Секреция калия главными клетками выходного отдела дистального канальца и собирательных трубочек 407
Факторы, определяющие регуляцию секреции ионов калия. Роль концентрации калия в плазме, альдостерона, объема жидкости, проходящей по канальцевой системе, и концентрации ионов водорода 408
Регуляция выделения кальция и его содержания во внеклеточной жидкости 411
Регуляция выделения кальция почками 412
Регуляция выделения фосфатов почками 413
Регуляция содержания магния во внеклеточной жидкости и его выделения почками 413
Интеграция почечных механизмов для регуляции объема внеклеточной жидкости 413
Выделение ионов натрия с мочой в точности соответствует их поступлению в организм 414
Выделение натрия регулируется изменением фильтрации в клубочках или изменением интенсивности реабсорбции в канальцах 415
Значение прессорных натрийуреза и диуреза в поддержании баланса натрия и воды в организме 415
Прессорные натрийурез и диурез являются основными компонентами системы обратной связи, регулирующей объемы жидких сред и уровень артериального давления 416
Точность регуляции объема крови и внеклеточной жидкости 417
Распределение внеклеточной жидкости между сосудистой системой и межклеточным пространством 418
Нервные и гуморальные влияния увеличивают эффективность системы обратной связи, направленной на регуляцию почками объема жидких сред 418
Роль симпатического отдела автономной нервной системы в регуляции выделительной функции почек. Значение рефлексов с артериальных барорецепторов и механорецепторов, расположенных в областях с низким уровнем давления 418
Роль ангиотензина II в регуляции выделительной функции почек 419
Роль альдостерона в регуляции выделительной функции почек 420
Роль АДГ в регуляции выделения почками воды 420
Роль предсердного натрийуретического пептида в регуляции выделительной функции почек 421
Комплексные реакции на изменение поступления натрия 421
Условия, которые приводят к значительному увеличению объема крови и внеклеточной жидкости 422
Увеличение объема крови и внеклеточной жидкости вследствие заболеваний сердца 422
Увеличение объема крови вследствие возрастания емкости сосудистой системы 422
Состояния, при которых происходит значительное увеличение объема внеклеточной жидкости, а объем крови остается в норме 422
Нефротический синдром. Потеря белков плазмы с мочой и задержка натрия почками 423
Снижение синтеза белков плазмы и задержка натрия при циррозе печени .. 423

ГЛАВА 30
Регуляция кислотно-щелочного равновесия 424
Концентрация ионов водорода регулируется с высокой точностью 424
Кислоты и основания. Определения, значение 424
Механизмы, препятствующие изменению концентрации ионов водорода. Роль буферных систем, легких и почек 425
Буферизация ионов водорода в жидких средах организма 426
Бикарбонатная буферная система 426
Количественная оценка свойств бикарбонатной буферной системы 427
Фосфатная буферная система 429
Внутриклеточные буферные системы и роль белков 429
Изогидрическое правило: в растворе, содержащем несколько буферных систем, поддерживается одна и та же концентрация ионов водорода 430
Регуляция кислотно-щелочного равновесия с помощью дыхательной системы 430
Выведение углекислого газа легкими находится в равновесии с его образованием в организме 430

Увеличение альвеолярной вентиляции снижает концентрацию протонов и увеличивает pH внеклеточной жидкости 430
Повышенная концентрация ионов водорода усиливает альвеолярную вентиляцию 431
Регуляция кислотно-щелочного равновесия с помощью почек 432
Секреция протонов и реабсорбция ионов бикарбоната в почечных канальцах 433
Секреция ионов водорода в проксимальных сегментах нефрона осуществляется благодаря вторично активному транспорту 433
Ионы бикарбоната, прошедшие через почечный фильтр, взаимодействуют с протонами в просвете канальца 434
Первично активный механизм секреции ионов водорода вставочными клетками выходных отделов дистальных канальцев и собирательных трубочек 435
Связывание избытка протонов с фосфатной буферной системой и солями аммония. Механизм образования новых ионов бикарбоната 436
Фосфатная буферная система переносит избыток протонов в мочу и способствует образованию новых ионов бикарбоната 436
Выделение избытка протонов и образование новых ионов бикарбоната с помощью буферной системы, содержащей ионы аммония 437
Количественная оценка выделения кислот и оснований 437
Регуляция секреции протонов в канальцах почки 438
Коррекция ацидоза почками. Усиление секреции протонов и увеличение поступления бикарбонатов во внеклеточную жидкость 439
Уменьшение соотношения HCO_3^-/H^+ в просвете канальца при ацидозе 439
Коррекция алкалоза почками: уменьшение канальцевой секреции протонов и увеличение выделения ионов бикарбоната 440
Алкалоз увеличивает отношение HCO_3^-/H^+ в просвете канальцев 440
Причины нарушений кислотно-щелочного равновесия при патологии 441
Дыхательный ацидоз возникает при снижении вентиляции легких и увеличении P_{CO_2} 441
Дыхательный алкалоз возникает вследствие увеличения вентиляции легких и снижения P_{CO_2} 442
Метаболический ацидоз возникает вследствие снижения содержания ионов бикарбоната во внеклеточной жидкости 442
Метаболический алкалоз возникает вследствие высокого содержания бикарбонатов во внеклеточной жидкости 442
Лечение ацидоза и алкалоза 443
Измерение и оценка нарушений кислотно-щелочного равновесия в клинике 443
Смешанные нарушения кислотно-щелочного равновесия. Диагностика с помощью специальной номограммы 444
Использование анионного интервала для диагностики нарушений кислотно-щелочного равновесия 445

ГЛАВА 31
Заболевания почек и мочегонные средства 446
Мочегонные средства и механизмы их действия 446
Осмотические диуретики снижают реабсорбцию воды, увеличивая осмотическое давление жидкости в просвете канальца 446
Петлевые диуретики уменьшают активную реабсорбцию ионов натрия, хлора и калия в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле 447
Тиазидные диуретики тормозят реабсорбцию натрия и хлора в начальном отделе дистальных канальцев 448
Ингибиторы карбоангидразы блокируют реабсорбцию натрия и бикарбонатов в проксимальных канальцах 448
Конкурентные антагонисты альдостерона снижают реабсорбцию натрия и секрецию калия в собирательных трубочках 448
Диуретики, блокирующие натриевые каналы в собирательных трубочках, снижают реабсорбцию натрия 448
Заболевания почек 449
Острая почечная недостаточность 449
Преренальная форма острой почечной недостаточности, вызванная снижением притока крови к почкам 449
Интраренальная форма острой почечной недостаточности, вызванная нарушениями почечных структур 450
Постренальная форма острой почечной недостаточности, вызванная нарушениями со стороны мочевыводящих путей 451
Влияние острой почечной недостаточности на физиологические механизмы 452
Хроническая почечная недостаточность. Необратимое уменьшение числа функционирующих нефронов 452
Порочный круг при хронической почечной недостаточности, ведущий к терминальной стадии 452
Повреждение сосудов почки как причина хронической почечной недостаточности 453
Поражение клубочков при гломерулонефрите как причина хронической почечной недостаточности 454

Поражение паренхимы почки при пиелонефрите как причина хронической почечной недостаточности 455
Нефротический синдром. Выделение белка с мочой вследствие повышенной проницаемости клубочков 456
Функция нефронов при хронической почечной недостаточности 456
Влияние почечной недостаточности на состояние жидких сред организма. Уремия 457
Артериальная гипертония и заболевания почек 459
Патология почечных канальцев 460
Лечение почечной недостаточности методом диализа с использованием аппарата «искусственная почка» 461

ЧАСТЬ VI
КЛЕТКИ КРОВИ, ИММУНИТЕТ И СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

ГЛАВА 32
Эритроциты, анемия и полицитемия 465
Эритроциты (красные клетки крови) 465
Образование красных клеток крови 466
Формирование гемоглобина 471
Метаболизм железа 472
Продолжительность жизни и разрушение красных клеток крови 473
Анемии 473
Влияние анемии на функцию системы кровообращения 474
Полицитемия 475
Влияние полицитемии на функцию системы кровообращения 475

ГЛАВА 33
Устойчивость организма к инфекции: I. Лейкоциты, гранулоциты, моноцитарно-макрофагальная система и воспаление 477
Лейкоциты (белые клетки крови) 477
Общая характеристика белых клеток крови 477
Происхождение белых клеток крови 478
Продолжительность жизни белых клеток крови 479
Нейтрофилы и макрофаги защищают от инфекций 479
Фагоцитоз 480
Моноцитарно-макрофагальная клеточная система (ретикулоэндотелиальная система) 481
Воспаление. Роль нейтрофилов и макрофагов 483
Воспаление 483
Реакции макрофагов и нейтрофилов во время воспаления 483
Эозинофилы 485
Базофилы 485
Лейкопения 486
Лейкемии 486
Влияние лейкемии на организм 486

ГЛАВА 34
Устойчивость организма к инфекции: II. Иммунитет и аллергия 488
Врожденный иммунитет 488
Приобретенный (адаптивный) иммунитет 488
Основные типы приобретенного иммунитета 489
Оба типа приобретенного иммунитета инициируются антигенами 489
Лимфоциты ответственны за приобретенный иммунитет 489
Предварительная обработка Т- и В-лимфоцитов 490
Высокоспецифическая реакция Т-лимфоцитов и В-лимфоцитарных антител против определенных антигенов. Роль лимфоцитарных клонов 491
Происхождение многих клонов лимфоцитов 491
Специфические свойства В-лимфоцитарной системы: гуморальный иммунитет и антитела 492
Особые свойства Т-лимфоцитарной системы: активированные Т-клетки и клеточно-опосредованный иммунитет 496
Основные типы Т-клеток и их функции 497
Толерантность системы приобретенного иммунитета к собственным тканям человека. Роль предварительной обработки в тимусе и костном мозге 498
Иммунизация путем введения антигенов 499
Пассивный иммунитет 499
Аллергия и гиперчувствительность 500
Аллергия, связанная с активированными Т-клетками. Аллергические реакции замедленного типа 500
Аллергии у людей, имеющих избыток антител IgE 500

ГЛАВА 35
Группы крови, переливание, пересадка органов и тканей 502
Антигенность вызывает иммунные реакции крови 502
Группы крови системы антигенов 0-A-B 502
Антигены А и В — агглютиногены 502
Агглютинины 503
Процесс агглютинации при трансфузионных реакциях 504
Определение группы крови 504
Группы крови системы Rh 504
Иммунный Rh-ответ 505
Трансфузионные реакции в результате переливания несовместимой по группе крови 506
Трансплантация тканей и органов 507
Попытки преодолеть иммунные реакции при трансплантации тканей 507

ГЛАВА 36
Гемостаз и свертывание крови 509
Механизмы гемостаза 509
Сужение сосуда 509
Формирование тромбоцитарной пробки 509

Свертывание крови в разорванном сосуде ... 511
Фиброзная организация или растворение кровяного сгустка ... 511
Механизм свертывания (коагуляции) крови ... 511
Превращение протромбина в тромбин ... 512
Превращение фибриногена в фибрин — формирование сгустка ... 512
Порочный круг при формировании сгустка ... 514
Инициация коагуляции: формирование активатора протромбина ... 514
Предупреждение свертывания крови в нормальной системе кровообращения. Внутрисосудистые антикоагулянты ... 516
Лизис кровяных сгустков. Плазмин ... 517
Условия, вызывающие повышенную кровоточивость у человека ... 517
Снижение количества протромбина, факторов VII, IX и X, связанных с дефицитом витамина K ... 517
Гемофилия ... 518
Тромбоцитопения ... 518
Тромбоэмболические состояния у человека ... 519
Тромбоз бедренной вены и массивная эмболия легочной артерии ... 519
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание ... 520
Антикоагулянты для клинического использования ... 520
Гепарин как вводимый внутривенно антикоагулянт ... 520
Кумарины как антикоагулянты ... 520
Предупреждение свертывания крови, находящейся вне тела ... 520
Способы оценки состояния свертывания крови ... 521
Время кровотечения ... 521
Время свертывания ... 521
Протромбиновое время ... 521

ЧАСТЬ VII
ДЫХАНИЕ

ГЛАВА 37
Легочная вентиляция ... 525
Механика легочной вентиляции ... 525
Мышцы, участвующие в расширении и сжатии легких ... 525
Движение воздуха в легкие и из них и давления, вызывающие движение воздуха ... 526
Влияние грудной клетки на растяжение легких ... 529
«Работа» дыхания ... 529
Легочные объемы и емкости ... 529
Спирометрия — регистрация изменений легочного объема ... 529
Сокращения и символы, используемые в исследованиях легочных функций ... 531
Определение функциональной остаточной емкости, остаточного объема и общей емкости легких. Метод разведения гелия ... 531
Минутный объем дыхания равен частоте дыхания, умноженной на дыхательный объем ... 532
Альвеолярная вентиляция ... 532
Мертвое пространство и его влияние на альвеолярную вентиляцию ... 532
Величина альвеолярной вентиляции ... 533
Функции дыхательных путей ... 533
Трахея, бронхи и бронхиолы ... 533
Нормальные дыхательные функции носа ... 535
Вокализация ... 536

ГЛАВА 38
Легочное кровообращение, отек легких, плевральная жидкость ... 538
Физиологическая анатомия легочного кровообращения ... 538
Давление в легочной системе ... 539
Объем крови в легких ... 539
Кровоток в легких и его распределение ... 540
Влияние градиентов гидростатического давления в легких на их регионарный кровоток ... 540
Три зоны кровотока в легких ... 541
Влияние повышенного сердечного выброса во время тяжелой физической нагрузки на легочный кровоток и давление в артериях легких ... 542
Кровообращение в легких при повышении давления в левом предсердии из-за недостаточности левой половины сердца ... 542
Динамика кровотока в легочных капиллярах ... 543
Обмен жидкости в капиллярах легких и динамика обмена интерстициальной жидкости в легких ... 543
Отек легких ... 545
Жидкость в плевральной полости ... 545

ГЛАВА 39
Физические основы газообмена. Диффузия кислорода и двуокиси углерода через дыхательную мембрану ... 547
Физические основы диффузии и парциальные давления газов ... 547
Молекулярная основа диффузии газов ... 547
Давление газов в газовой смеси. Парциальные давления отдельных газов ... 547
Давления газов, растворенных в воде и тканях ... 548
Давление паров воды ... 548
Диффузия газов через жидкости. Разница в давлении определяет направление диффузии ... 549
Диффузия газов в тканях ... 550
Состав альвеолярного воздуха при сравнении с атмосферным воздухом ... 550
Скорость обновления альвеолярного воздуха атмосферным воздухом ... 550
Концентрация и парциальное давление кислорода в альвеолах ... 551
Концентрация и парциальное давление двуокиси углерода в альвеолах ... 552
Выдыхаемый воздух ... 553

Диффузия газов через дыхательную мембрану 553
Факторы, влияющие на скорость диффузии газов через дыхательную мембрану 554
Диффузионная емкость дыхательной мембраны 555
Влияние вентиляционно-перфузионного коэффициента на концентрацию газа в альвеолах 556
Диаграмма P_{O_2}–P_{CO_2}, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 557
Концепция физиологического шунта (когда $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ниже нормы) 557
Концепция физиологического мертвого пространства (когда $\dot{V}_A/\dot{Q}$ выше нормы) 558
Отклонение от нормы вентиляционно-перфузионного коэффициента 558

ГЛАВА 40
Транспорт кислорода и двуокиси углерода кровью и тканевыми жидкостями 559
Транспорт кислорода из легких в ткани тела ... 559
Диффузия кислорода из альвеол в капиллярную кровь легких 559
Транспорт кислорода артериальной кровью 560
Диффузия кислорода из периферических капилляров в тканевую жидкость 561
Диффузия кислорода из периферических капилляров в клетки ткани 561
Диффузия двуокиси углерода из клеток периферических тканей в капилляры и из легочных капилляров в альвеолы 561
Роль гемоглобина в транспорте кислорода 563
Обратимая связь кислорода с гемоглобином 563
Способность гемоглобина служить буфером для P_{O_2} ткани 564
Факторы, сдвигающие кривую диссоциации оксигемоглобина. Их значение для транспорта кислорода 565
Использование кислорода в метаболизме клеток 566
Транспорт кислорода в растворенном виде 567
Соединение гемоглобина с окисью углерода. Вытеснение кислорода 567
Транспорт двуокиси углерода кровью 568
Химические формы транспорта двуокиси углерода 568
Кривая диссоциации двуокиси углерода ... 568
Связывание кислорода с гемоглобином освобождает CO_2 (эффект Холдейна), увеличивая транспорт CO_2 569
Изменение кислотности крови во время транспорта двуокиси углерода 570
Дыхательный коэффициент 570

ГЛАВА 41
Регуляция дыхания 572
Дыхательный центр 572
Дорсальная группа дыхательных нейронов. Регуляция вдоха и ритма дыхания 572
Пневмотаксический центр ограничивает длительность вдоха и увеличивает скорость дыхания 573
Вентральная группа дыхательных нейронов. Их участие во вдохе и выдохе 573
Сигналы о растяжении легких ограничивают вдох. Рефлекс растяжения Геринга–Брейера 574
Регуляция общей активности дыхательного центра 574
Химическая регуляция дыхания 574
Прямая химическая регуляция активности дыхательного центра двуокисью углерода и ионами водорода 575
Периферическая система хеморецепторов в регуляции дыхательной активности. Роль кислорода в регуляции дыхания 576
Совместное влияние P_{CO_2}, pH и P_{O_2} на альвеолярную вентиляцию 579
Регуляция дыхания во время физической нагрузки 579
Другие факторы, влияющие на дыхание 580
Периодическое дыхание 581
Апноэ во время сна 581

ГЛАВА 42
Дыхательная недостаточность. Патофизиология, диагностика, оксигенотерапия 584
Методы, используемые для исследования нарушений дыхания 584
Исследование газов и pH крови 584
Измерение максимального экспираторного потока 585
Форсированная экспираторная жизненная емкость и объем форсированного выдоха 586
Физиологические особенности дыхания при легочных заболеваниях 587
Хроническая эмфизема легких 587
Пневмония 588
Ателектаз 589
Астма 590
Туберкулез 590
Гипоксия и кислородная терапия 590
Кислородная терапия при разных типах гипоксии 591
Цианоз 592
Гиперкапния 592
Одышка 593
Искусственное дыхание 593

ЧАСТЬ VIII
АВИАЦИОННАЯ, КОСМИЧЕСКАЯ И ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

ГЛАВА 43
Авиационная, высотная и космическая физиология 597
Физиологические эффекты сниженного парциального давления кислорода в газовой среде 597

Альвеолярное Po_2 при подъеме на различные высоты ... 597
Влияние дыхания чистым кислородом на альвеолярное Po_2 ... 598
Острые проявления гипоксии ... 599
Адаптация к низкому Po_2 ... 599
Естественная акклиматизация людей, рожденных и живущих в условиях высокогорья ... 601
Сниженная работоспособность на больших высотах и положительное влияние акклиматизации ... 601
Острая горная болезнь и высотный отек легких ... 601
Хроническая горная болезнь ... 601
Влияние сил ускорения на организм в авиационной и космической физиологии ... 602
Силы центробежного ускорения ... 602
Влияние сил линейного ускорения на организм ... 604
Искусственный климат в герметичном космическом корабле ... 604
Невесомость в космосе ... 605

ГЛАВА 44
Физиология глубоководных погружений и других гипербарических состояний ... 607
Влияние высоких парциальных давлений разных газов на организм ... 607
Азотный наркоз при высоких давлениях азота ... 607
Токсичность кислорода при высоком давлении ... 608
Токсичность углекислого газа на больших морских глубинах ... 610
Декомпрессия водолаза после длительного пребывания в условиях высокого давления ... 610
Ныряние с аквалангом (автономным подводным дыхательным аппаратом) ... 612
Специфические физиологические проблемы в подводных лодках ... 613
Лечение с помощью гипербарического кислорода ... 613

ЧАСТЬ IX
НЕРВНАЯ СИСТЕМА:
А. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И СЕНСОРНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

ГЛАВА 45
Организация нервной системы, основные функции синапсов, нейромедиаторы ... 617
Общая организация нервной системы ... 617
Нейрон центральной нервной системы — основная функциональная единица ... 617
Сенсорный отдел нервной системы. Сенсорные рецепторы ... 617
Моторная часть нервной системы. Эффекторы ... 618
Обработка информации — интегративная функция нервной системы ... 619
Хранение информации. Память ... 619
Основные уровни функционирования центральной нервной системы ... 620
Уровень спинного мозга ... 620
Низшие этажи головного мозга, или субкортикальный уровень ... 620
Высшие этажи головного мозга, или кортикальный уровень ... 620
Сравнение нервной системы с компьютером ... 621
Синапсы центральной нервной системы ... 621
Типы синапсов — химический и электрический ... 621
Физиологическая анатомия синапса ... 622
Химические вещества, функционирующие как синаптические медиаторы ... 626
Электрические явления во время возбуждения нейрона ... 628
Электрические явления во время торможения нейрона ... 630
Специфические для возбуждения нейронов функции дендритов ... 632
Отношение между состоянием возбуждения нейрона и частотой импульсации ... 633
Некоторые специфические характеристики синаптического проведения ... 633

ГЛАВА 46
Сенсорные рецепторы, нервные контуры для обработки информации ... 636
Типы сенсорных рецепторов и раздражители, которые они воспринимают ... 636
Специфическая чувствительность рецепторов ... 636
Преобразование сенсорных стимулов в нервные импульсы ... 638
Местные электрические токи в нервных окончаниях. Рецепторный потенциал ... 638
Адаптация рецепторов ... 640
Нервные волокна, передающие различные типы сигналов, и их физиологическая классификация ... 642
Передача сигналов разной интенсивности в нервных трактах. Пространственная и временна́я суммация ... 643
Передача и обработка сигналов в нервных пулах ... 644
Передача сигналов через нервные пулы ... 644
Продление сигнала нервным пулом. Последействие ... 646
Нестабильность и стабильность нервных контуров ... 649
Тормозные контуры как механизм стабилизации функций нервной системы ... 649
Синаптическое утомление как способ стабилизации нервной системы ... 649

ГЛАВА 47
Соматосенсорная система:
I. Общая организация, тактильная чувствительность и чувство положения ... 651
Классификация соматических ощущений ... 651
Восприятие и передача тактильных ощущений ... 651
Восприятие вибрации ... 653
Щекотка и зуд ... 653

Пути передачи соматосенсорных сигналов в центральную нервную систему 653
Система задних столбов/медиальной петли 654
Переднебоковая система 655
Проведение по системе задних столбов/медиальной петли 655
Анатомия системы задних столбов/медиальной петли 655
Соматосенсорная кора 656
Соматосенсорные ассоциативные области 659
Особенности передачи сигнала и анализа системой задних столбов/медиальной петли 659
Интерпретация интенсивности сенсорного стимула 661
Оценка интенсивности стимула 661
Чувство положения 663
Передача сенсорных сигналов в переднебоковом пути 663
Анатомия переднебокового пути 663
Некоторые особые аспекты соматосенсорной функции 664
Функция таламуса в соматических ощущениях 664
Корковый контроль сенсорной чувствительности. Кортикофугальные сигналы 664
Сегментарные поля ощущений. Дерматомы 664

ГЛАВА 48
Соматосенсорная система: II. Боль, головная боль и температурные ощущения 666
Типы боли и их особенности. Быстрая боль и медленная боль 666
Болевые рецепторы и их стимуляция 667
Скорость поражения ткани как болевой раздражитель 667
Два пути передачи болевых сигналов в центральную нервную систему 668
Два пути болевых сигналов в спинном мозге и мозговом стволе. Неоспиноталамический и палеоспиноталамический тракты 669
Система подавления боли (аналгезия) головного и спинного мозга 671
Опиатная система мозга: эндорфины и энкефалины 671
Торможение проведения болевых сигналов при одновременной стимуляции тактильных сенсорных путей 672
Лечение боли электрической стимуляцией .. 672
Отраженная боль 672
Висцеральная боль 672
Причины истинной висцеральной боли 673
Париетальная боль, связанная с поражением внутренних органов 674
Локализация висцеральной боли. Пути проведения висцеральной и париетальной боли 674
Некоторые клинические нарушения болевых и других соматических ощущений 675
Гипералгезия 675
Опоясывающий лишай 675
Невралгия тройничного нерва 675
Синдром Броун–Секара 675
Головная боль 676
Головная боль внутричерепного происхождения 676
Внечерепные типы головной боли 677
Температурные ощущения 677
Температурные рецепторы и их возбуждение 677
Передача температурных сигналов в нервную систему 679

ЧАСТЬ X
НЕРВНАЯ СИСТЕМА:
Б. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ ЧУВСТВ

ГЛАВА 49
Глаз: I. Оптика зрения 683
Физические основы оптики 683
Преломление света 683
Применение принципов преломления к линзам 683
Фокусная длина линзы 685
Формирование изображения выпуклой линзой 686
Измерение преломляющей силы линзы. Диоптрия 686
Оптика глаза 687
Глаз как фотокамера 687
Механизм аккомодации 688
Диаметр зрачка 689
Нарушения преломления (рефракции) 689
Острота зрения 692
Определение расстояния от глаза до объекта. Восприятие глубины 693
Офтальмоскоп 694
Система жидкостей глаза. Внутриглазная жидкость 694
Формирование водянистой влаги ресничным телом 695
Отток водянистой влаги от глаза 695
Внутриглазное давление 695

ГЛАВА 50
Глаз: II. Функции рецепторов и нейронов сетчатки 697
Анатомия и функция структурных элементов сетчатки 697
Фотохимия зрения 700
Родопсин-ретиналевый зрительный цикл и возбуждение палочек 700
Автоматическая регуляция чувствительности сетчатки. Световая и темновая адаптации 703
Цветовое зрение 704
Трехцветный механизм определения цвета 704
Слепота на отдельные цвета 705
Функция нейронов сетчатки 706
Нервные контуры сетчатки 706
Ганглиозные клетки и волокна зрительного нерва 709
Возбуждение ганглиозных клеток 710

ГЛАВА 51
Глаз: III. Центральная нейрофизиология зрения 712
Зрительные пути 712
Функция дорсолатерального коленчатого ядра таламуса 712
Организация и функция зрительной коры 714
Слоистая структура первичной зрительной коры 714
Два главных пути для анализа зрительной информации: быстрый путь для определения положения и движения и путь для анализа деталей и цвета 715
Особенности стимуляции нейронов во время анализа зрительного образа 716
Определение цвета 717
Эффект удаления первичной зрительной коры 717
Поля зрения. Периметрия 717
Движения глаз и их регуляция 718
Фиксационные движения глаз 719
Слияние зрительных изображений обоих глаз 721
Регуляция аккомодации и диаметра зрачка автономной нервной системой 721
Регуляция аккомодации (фокусировка глаз) 722
Регуляция диаметра зрачка 722

ГЛАВА 52
Орган слуха 724
Барабанная перепонка и система косточек 724
Проведение звука от барабанной перепонки к улитке 724
Передача звука через кость 725
Улитка 726
Функциональная анатомия улитки 726
Передача звуковых волн в улитке. «Бегущая» волна 727
Функция органа Корти 728
Определение частоты звука. Принцип места 730
Определение громкости 730
Центральные слуховые механизмы 731
Нервные слуховые пути 731
Слуховая функция коры большого мозга 732
Определение направления, откуда приходит звук 733
Центробежные сигналы из центральной нервной системы к нижерасположенным слуховым центрам 735
Нарушения слуха 735
Типы глухоты 735

ГЛАВА 53
Химические чувства: вкус и обоняние 737
Чувство вкуса 737
Первичные вкусовые ощущения 737
Вкусовая почка языка и ее функция 739
Передача вкусовых сигналов в центральную нервную систему 740
Вкусовые предпочтения и регуляция питания 740
Обоняние 741
Обонятельная мембрана 741
Стимуляция обонятельных клеток 741
Передача обонятельных сигналов в центральную нервную систему 743

ЧАСТЬ XI
НЕРВНАЯ СИСТЕМА:
B. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ И ИНТЕГРАТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

ГЛАВА 54
Двигательные функции спинного мозга. Спинальные рефлексы 749
Организация спинного мозга для осуществления двигательных функций 750
Мышечные сенсорные рецепторы: мышечные рецепторы и сухожильные рецепторы Гольджи. Их роль в регуляции мышечных сокращений 751
Рецепторная функция мышечного веретена 751
Рефлекс на растяжение мышцы 753
Роль мышечных веретен в произвольной двигательной активности 754
Клиническое использование рефлекса на растяжение 755
Сухожильный рефлекс Гольджи 756
Функция мышечных веретен и сухожильных органов Гольджи в связи с регуляцией двигательной активности высшими уровнями головного мозга 757
Сгибательный рефлекс и рефлексы отдергивания 758
Перекрестный разгибательный рефлекс 759
Реципрокное торможение и реципрокная иннервация 759
Рефлексы положения и локомоции 760
Позные и локомоторные рефлексы спинного мозга 760
Чесательный рефлекс 761
Спинальные рефлексы, вызывающие мышечный спазм 761
Спинальные вегетативные рефлексы 761
Пересечение спинного мозга и спинальный шок 762

ГЛАВА 55
Роль коры большого мозга и мозгового ствола в регуляции двигательных функций 764
Моторная кора и кортикоспинальный тракт 764
Первичная моторная кора 764
Премоторная область 765
Дополнительная моторная область 765
Некоторые специализированные области двигательного контроля, обнаруженные в моторной коре человека 766
Передача сигналов от моторной коры к мышцам 766
Входы в моторную кору 768
Красные ядра — альтернативный путь передачи сигналов из коры к спинному мозгу 768
Экстрапирамидная двигательная система 769

Возбуждение двигательных областей спинного мозга первичной моторной корой и красным ядром ... 769
Роль ствола мозга в регуляции двигательных функций ... 771
Удержание тела от действия силы тяжести — роль ретикулярных и вестибулярных ядер ... 772
Вестибулярные ощущения и поддержание равновесия ... 774
Вестибулярный аппарат ... 774
Функция утрикулуса и саккулуса в поддержании статического равновесия ... 775
Определение поворотов головы полукружными каналами ... 776
Вестибулярные механизмы для стабилизации глаз ... 777
Другие факторы, связанные с равновесием ... 777
Роль ядер ствола мозга в регуляции подсознательных стереотипных движений ... 778

ГЛАВА 56
Участие мозжечка и базальных ядер в регуляции двигательных функций ... 779
Мозжечок и его двигательные функции ... 779
Анатомо-функциональная структура мозжечка ... 780
Нейронные контуры мозжечка ... 781
Функция мозжечка в общем двигательном контроле ... 786
Клинические проявления поражений мозжечка ... 790
Базальные ганглии, их двигательные функции ... 791
Участие базальных ганглиев в выполнении сложных двигательных программ. Контур скорлупы ... 792
Роль базальных ганглиев в когнитивном контроле двигательных актов. Контур хвостатого ядра ... 792
Участие базальных ганглиев в изменении временны́х характеристик и масштабного соотношения движений ... 793
Функции специфических нейромедиаторов в системе базальных ганглиев ... 793
Клинические синдромы, развивающиеся при поражениях базальных ганглиев ... 794
Интеграция разных отделов общей системы регуляции движений ... 795
Уровень спинного мозга ... 795
Уровень ромбовидного мозга ... 795
Уровень двигательной коры ... 795
Что побуждает нас действовать? ... 796

ГЛАВА 57
Кора большого мозга, интеллектуальные функции мозга, обучение и память ... 797
Физиологическая анатомия коры большого мозга ... 797
Функции специфических областей коры большого мозга ... 799
Ассоциативные области ... 799
Функция всестороннего толкования задней части верхней височной доли. Область Вернике — главная интерпретирующая область ... 802
Функции теменно-затылочно-височной коры недоминирующего полушария ... 803
Высшие интеллектуальные функции префронтальных ассоциативных областей ... 803
Функция мозга в коммуникации — восприятие и воспроизведение речи ... 805
Функция мозолистого тела и передней спайки в передаче мыслей, памяти, научения и другой информации между двумя полушариями большого мозга ... 806
Мышление, сознание и память ... 807
Память. Роль синаптического облегчения и синаптического торможения ... 807
Кратковременная память ... 808
Промежуточная долговременная память ... 809
Долговременная память ... 810
Консолидация памяти ... 810

ГЛАВА 58
Поведенческие и мотивационные механизмы мозга. Лимбическая система и гипоталамус ... 813
Активирующие системы мозга ... 813
Регуляция активности больших полушарий постоянными возбуждающими сигналами из ствола мозга ... 813
Нейрогормональная регуляция мозговой активности ... 815
Лимбическая система ... 816
Функциональная анатомия лимбической системы. Ключевое положение гипоталамуса ... 817
Гипоталамус — главный регулирующий центр лимбической системы ... 818
Участие гипоталамуса в регуляции вегетативных и эндокринных функций ... 819
Поведенческие функции гипоталамуса и связанных с ним лимбических структур ... 820
Функции вознаграждения и наказания лимбической системы ... 821
Важность вознаграждения и наказания в поведении ... 822
Специфические функции других частей лимбической системы ... 822
Функции гиппокампа ... 822
Функции миндалины ... 823
Функция лимбической коры ... 824

ГЛАВА 59
Состояния мозговой активности: сон, мозговые волны, эпилепсия, психозы ... 826
Сон ... 826
Медленноволновой сон ... 826
REM-сон (парадоксальный сон, десинхронизированный сон) ... 827
Основные теории сна ... 827
Физиологическое значение сна ... 828
Мозговые волны ... 829

Происхождение мозговых волн 830
Влияние разных уровней активности мозга на частоту волн ЭЭГ 830
Изменения в ЭЭГ на разных стадиях бодрствования и сна 831
Эпилепсия 831
Большая эпилепсия 831
Малая эпилепсия 832
Фокальная эпилепсия 832
Психозы и деменция. Роль специфических нейромедиаторных систем 833
Депрессия и маниакально-депрессивные психозы. Сниженная активность норадреналиновой и серотониновой нейромедиаторных систем 833
Шизофрения. Вероятная чрезмерная функция части дофаминовой системы 834
Болезнь Альцгеймера. Амилоидные бляшки и ослабленная память 834

ГЛАВА 60
Автономная нервная система и мозговое вещество надпочечников 836
Общая организация автономной нервной системы 836
Физиологическая анатомия симпатической нервной системы 836
Преганглионарные и постганглионарные симпатические нейроны 837
Физиологическая анатомия парасимпатической нервной системы 838
Основные характеристики симпатической и парасимпатической функций 839
Холинергические и адренергические волокна. Секреция ацетилхолина и норадреналина 839
Рецепторы эффекторных органов 840
Возбуждающее и тормозящее действия симпатической и парасимпатической стимуляции 841
Влияния симпатической и парасимпатической стимуляции на специфические органы 843
Функция мозгового вещества надпочечников 844
Отношение частоты стимуляции к степени симпатического и парасимпатического влияния 845
Симпатический и парасимпатический тонус 845
Денервационная гиперчувствительность органов после лишения их парасимпатической и симпатической иннервации 846
Вегетативные рефлексы 846
Симпатическая и парасимпатическая системы в одних случаях стимулируют отдельные органы, в других — сразу многие органы (массивная стимуляция) 847
Реакция тревоги или стресса симпатической нервной системы 848
Регуляция автономной нервной системы со стороны продолговатого мозга, моста и среднего мозга 848
Фармакология автономной нервной системы 849
Лекарства, действующие на адренергические эффекторные органы 849
Лекарства, действующие на холинергические эффекторные органы 849
Лекарства, стимулирующие или блокирующие симпатические и парасимпатические постганглионарные нейроны 849

ГЛАВА 61
Мозговой кровоток, цереброспинальная жидкость и метаболизм мозга 851
Мозговой кровоток 851
Нормальная скорость мозгового кровотока 851
Регуляция мозгового кровотока 851
Микроциркуляция мозга 851
Инсульт развивается при блокаде кровеносных сосудов мозга 853
Система цереброспинальной жидкости 854
Защитная функция спинномозговой жидкости 854
Образование, движение и абсорбция спинномозговой жидкости 855
Давление спинномозговой жидкости 856
Блокада тока спинномозговой жидкости может вызвать гидроцефалию 857
Барьеры между кровью и спинномозговой жидкостью и между кровью и тканью мозга 857
Отек мозга 857
Метаболизм мозга 858

ЧАСТЬ XII
ФИЗИОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ГЛАВА 62
Основные принципы работы желудочно-кишечного тракта: двигательная активность, нервный контроль и кровообращение 863
Основные принципы двигательной активности пищеварительного тракта 863
Анатомия и физиология желудочно-кишечной стенки 863
Нервный контроль функций желудочно-кишечного тракта. Энтеральная нервная система 866
Различия между межмышечным и подслизистым сплетениями 867
Типы медиаторов, секретируемых энтеральными нейронами 867
Гормональный контроль двигательной активности желудочно-кишечного тракта .. 869
Функциональные типы двигательной активности в желудочно-кишечном тракте 869
Поступательные движения — перистальтика 870
Перемешивающие движения 871

Желудочно-кишечный кровоток — чревное кровообращение ... 871
Анатомия кровоснабжения желудочно-кишечного тракта ... 872
Влияние активности кишечника и метаболических факторов на кровоснабжение желудочно-кишечного тракта ... 872
Нервная регуляция кровоснабжения желудочно-кишечного тракта ... 873

ГЛАВА 63
Продвижение и перемешивание пищи в пищеварительном тракте ... 874
Прием пищи ... 874
Жевание (пережевывание) ... 874
Глотание (проглатывание) ... 875
Двигательные функции желудка ... 877
Желудок. Функция хранения ... 877
Перемешивание и продвижение пищи в желудке — основной электрический ритм стенки желудка ... 878
Опорожнение желудка ... 878
Регуляция опорожнения желудка ... 879
Движения тонкого кишечника ... 880
Перемешивающие сокращения (сегментарные сокращения) ... 881
Поступательные движения ... 881
Функция илеоцекального клапана ... 882
Движения толстого кишечника ... 883
Акт дефекации ... 884
Другие автономные рефлексы, которые влияют на активность кишечника ... 885

ГЛАВА 64
Секреторные функции пищеварительного тракта ... 886
Основные принципы секреции в пищеварительном тракте ... 886
Анатомические типы желез ... 886
Основные механизмы стимуляции желез пищеварительного тракта ... 887
Основной механизм секреции железистыми клетками ... 888
Смазывание и защитные свойства слизи. Значимость слизи для желудочно-кишечного тракта ... 888
Секреция слюны ... 889
Нервная регуляция слюноотделения ... 890
Секреция в пищеводе ... 891
Желудочная секреция ... 892
Характеристики желудочной секреции ... 892
Секреция пилорическими железами слизи и гастрина ... 893
Поверхностные слизистые клетки ... 893
Стимуляция секреции кислоты в желудке ... 893
Регуляция секреции пепсиногена ... 894
Фазы желудочной секреции ... 894
Торможение желудочной секреции другими постжелудочными кишечными факторами ... 895
Химическое строение гастрина и других гастроинтестинальных гормонов ... 895
Панкреатическая секреция ... 895
Панкреатические пищеварительные ферменты ... 896
Секреция ионов бикарбоната ... 896
Регуляция панкреатической секреции ... 897
Секреция желчи печенью. Функции билиарного дерева ... 899
Физиологическая анатомия секреции желчи ... 899
Функция желчных солей в переваривании и всасывании жира ... 901
Печеночная секреция холестерола и образование желчных камней ... 902
Секреция в тонком кишечнике ... 902
Секреция слизи железами Бруннера в двенадцатиперстной кишке ... 902
Секреция кишечного пищеварительного сока криптами Либеркюна ... 902
Местные стимулы в регуляции секреции тонкого кишечника ... 903
Секреция в толстом кишечнике ... 903

ГЛАВА 65
Переваривание и всасывание в желудочно-кишечном тракте ... 905
Переваривание различной пищи с помощью гидролиза ... 905
Переваривание углеводов ... 906
Переваривание белков ... 907
Переваривание жиров ... 908
Основные принципы гастроинтестинального всасывания ... 910
Анатомические основы всасывания ... 910
Всасывание в тонком кишечнике ... 911
Всасывание воды ... 911
Всасывание ионов ... 912
Всасывание продуктов питания ... 913
Всасывание в толстом кишечнике. Формирование фекалий ... 915

ГЛАВА 66
Физиология желудочно-кишечных расстройств ... 917
Нарушения глотания и пищевода ... 917
Нарушения функции желудка ... 918
Пептическая язва ... 919
Специфические причины возникновения пептической язвы у человека ... 919
Нарушения в тонком кишечнике ... 920
Нарушенное переваривание пищи в тонком кишечнике. Недостаточность поджелудочной железы ... 920
Нарушение всасывания слизистой тонкого кишечника — спру ... 920
Нарушения в толстом кишечнике ... 921
Запор ... 921
Диарея ... 922
Паралич дефекации при травме спинного мозга ... 922
Общие нарушения в желудочно-кишечном тракте ... 923
Рвота ... 923
Тошнота ... 924
Желудочно-кишечная непроходимость ... 924
Газы в желудочно-кишечном тракте. Метеоризм ... 924

ЧАСТЬ XIII
МЕТАБОЛИЗМ И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ

ГЛАВА 67
Метаболизм углеводов и образование аденозинтрифосфата 929
Высвобождение энергии из пищевых продуктов. Концепция свободной энергии 929
Роль аденозинтрифосфата в обменных процессах 929
Главенствующая роль глюкозы в метаболизме углеводов 931
Транспорт глюкозы через клеточные мембраны 931
Инсулин увеличивает облегченную диффузию глюкозы 931
Фосфорилирование глюкозы 932
Гликоген запасается в печени и мышцах 932
Гликогенез — процесс образования гликогена 932
Гликогенолиз — извлечение гликогена из депо 932
Высвобождение энергии из молекулы глюкозы путем гликолиза 933
Гликолиз и образование пировиноградной кислоты 933
Превращение пировиноградной кислоты в ацетилкоэнзим А 934
Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса) 934
Образование большого количества АТФ путем окисления водорода (окислительное фосфорилирование) 936
Образование АТФ в митохондриях посредством хемоосмотического механизма 936
Кратко о механизме образования АТФ при расщеплении глюкозы 937
Регуляция выделения энергии из запасенного гликогена. Влияние концентрации АТФ и АДФ в клетке на управление скоростью процессов гликолиза 937
Анаэробные процессы высвобождения энергии. Анаэробный гликолиз 937
Высвобождение энергии из глюкозы с помощью пентозофосфатного цикла 939
Превращение глюкозы в гликоген или жиры 939
Глюконеогенез — образование углеводов из белков и жиров 939
Глюкоза крови 940

ГЛАВА 68
Метаболизм липидов 941
Транспорт липидов в жидких средах организма 941
Транспорт триглицеридов и других липидов из желудочно-кишечного тракта посредством лимфы. Хиломикроны 941
Извлечение хиломикронов из крови 942
Свободные жирные кислоты транспортируются в крови в связанном с альбуминами виде 942
Липопротеины. Их особое значение в транспорте холестерола и фосфолипидов 943
Депонирование жиров 943
Жировая ткань 943
Жиры печени 944
Использование триглицеридов для получения энергии. Образование аденозинтрифосфата 944
Образование в печени ацетоуксусной кислоты и транспорт ее кровью 945
Синтез триглицеридов из углеводов 947
Синтез триглицеридов из белков 948
Регуляция освобождения энергии из триглицеридов 948
Ожирение 949
Фосфолипиды и холестерол 949
Фосфолипиды 949
Холестерол 951
Пластические функции фосфолипидов и холестерола, особенно в связи с образованием клеточных мембран 952
Атеросклероз 952
Основные причины развития атеросклероза. Роль холестерола и липопротеинов 952
Другие факторы высокого риска развития атеросклероза 953
Предупреждение атеросклероза 953

ГЛАВА 69
Метаболизм белков 955
Основные свойства 955
Аминокислоты 955
Транспорт и хранение аминокислот 957
Аминокислоты крови 957
Запасание аминокислот в виде белков в клетках 957
Функциональное предназначение белков плазмы крови 958
Заменимые и незаменимые аминокислоты 959
Использование белков на энергетические нужды 960
Обязательный распад белков 960
Гормональная регуляция метаболизма белка 961

ГЛАВА 70
Печень как орган 963
Функциональная анатомия 963
Сосудистая и лимфатическая системы печени 964
Кровоток через печень по портальной вене и артерии печени 964
Печень как депо крови 964
Печень обладает чрезвычайно высоким лимфооттоком 964
Регуляция массы печени. Регенерация 965
Система макрофагов печени выполняет очищающую кровь функцию 965
Метаболические функции печени 965
Метаболизм углеводов 966
Метаболизм жиров 966
Обмен белков 966
Прочие метаболические функции печени 967

Использование определения билирубина желчи в качестве клинического диагностического средства 968
Желтуха — результат избытка билирубина во внеклеточной жидкости 969

ГЛАВА 71
Питание. Регуляция потребления пищи. Ожирение и истощение. Витамины и минеральные вещества 971
В условиях гомеостаза приход и расход энергии сбалансированы 971
Пищевой рацион 971
Энергия, присутствующая в пищевых продуктах 971
Методы определения расхода белков, жиров и углеводов 972
Регуляция потребления пищи и запасания энергии 974
Нервные центры, регулирующие потребление пищи 974
Факторы, регулирующие количество потребляемой пищи 977
Ожирение 979
Снижение физической активности и нарушение регуляции потребления пищи как причины ожирения 980
Лечение ожирения 981
Истощение, анорексия и кахексия 982
Голодание 982
Витамины 983
Витамин A 983
Тиамин (витамин B_1) 984
Ниацин 984
Рибофлавин (витамин B_2) 985
Витамин B_{12} 985
Фолиевая кислота (птероилглутаминовая кислота) 986
Пиридоксин (витамин B_6) 986
Пантотеновая кислота 986
Аскорбиновая кислота (витамин C) 986
Витамин D 987
Витамин E 987
Витамин K 987
Обмен минеральных веществ 987

ГЛАВА 72
Энергетика и интенсивность метаболизма 990
Аденозинтрифосфат действует как «энергетическая валюта» в процессе метаболизма 990
Функции фосфокреатина в качестве дополнительного депо запасов энергии и в качестве буфера АТФ 991
Анаэробный механизм — разновидность аэробного варианта получения энергии 992
Кратко об использовании энергии клетками 993
Регуляция высвобождения энергии в клетке 993
Интенсивность метаболизма 994
Определение интенсивности метаболизма 995
Обмен энергии. Факторы, влияющие на расход энергии 996
Энергетические потребности в состоянии активного бодрствования 996
Основной обмен — минимальный расход энергии, обеспечивающий существование организма 996
Использование энергии в связи с физической активностью 997
Расход энергии в связи с приемом пищи — специфически динамическое действие пищи 997
Использование энергии для получения тепла, не связанного с мышечной дрожью. Роль симпатической стимуляции 998

ГЛАВА 73
Температура тела, терморегуляция, лихорадка 999
Нормальная температура тела 999
Температура тела регулируется путем формирования баланса теплопродукции и теплоотдачи 999
Теплопродукция 1000
Потери тепла 1000
Регуляция температуры тела. Роль гипоталамуса 1005
Нейрональные эффекторные механизмы повышения и снижения температуры тела 1006
Концепция «заданной величины» в регуляции температуры тела 1008
Поведенческие механизмы регуляции температуры тела 1009
Местные кожные температурные рефлексы 1009
Нарушения терморегуляции 1010
Лихорадка 1010
Признаки лихорадочных состояний 1011
Тепловой удар 1011
Действие на организм чрезвычайно низких температур 1012

ЧАСТЬ XIV
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И РЕПРОДУКЦИЯ

ГЛАВА 74
Введение в эндокринологию 1015
Координация функций организма с помощью химических посредников 1015
Химическая структура и синтез гормонов 1016
Секреция, транспорт и разрушение гормонов 1019
Обратная связь — способ регуляции гормональной секреции 1019
Транспорт гормонов кровью 1019
Очищение крови от гормонов 1020
Механизм действия гормонов 1020
Рецепторы гормонов и их активация 1020
Внутриклеточные сигналы гормон-рецепторного взаимодействия 1021

Механизмы вторичных посредников, осуществляющих передачу гормональных влияний внутри клетки ... 1024
Гормоны, действующие главным образом на генетический аппарат клетки 1026
Определение концентрации гормонов в крови 1027
Радиоиммунологическое исследование ... 1027
Фермент-связывающий иммуносорбентный метод исследования 1027

ГЛАВА 75
Гормоны гипофиза и их регуляция гипоталамусом 1029
Гипофиз и его связи с гипоталамусом 1029
Гипоталамический контроль гипофизарной секреции 1031
Гипоталамо-гипофизарные портальные кровеносные сосуды передней доли гипофиза 1032
Физиологические функции гормона роста 1033
Гормон роста обеспечивает рост многих тканей тела 1033
Гормон роста вызывает различные метаболические эффекты 1033
Гормон роста стимулирует рост костей и хрящей 1034
Гормон роста осуществляет многие свои влияния через посредника, названного соматомедином (или инсулиноподобным фактором роста) 1035
Регуляция секреции гормона роста 1035
Нарушения секреции гормона роста 1037
Задняя доля гипофиза и ее взаимодействие с гипоталамусом 1039
Химическая структура АДГ и окситоцина 1039
Физиологические функции АДГ 1040
Окситоцин 1041

ГЛАВА 76
Метаболические гормоны щитовидной железы 1042
Синтез и секреция метаболических гормонов щитовидной железой 1042
Для образования тироксина необходим йод 1042
Йодный насос (йодная «ловушка») 1043
Тиреоглобулин. Химические процессы образования тироксина и трийодтиронина 1043
Выделение тироксина и трийодтиронина из щитовидной железы 1044
Доставка тироксина и трийодтиронина тканям 1045
Физиологические функции гормонов щитовидной железы 1045
Гормоны щитовидной железы стимулируют транскрипцию многих генов 1045
Тиреоидные гормоны увеличивают метаболическую активность клеток 1046
Влияние тиреоидных гормонов на рост ... 1047
Специфические эффекты тиреоидных гормонов 1047
Регуляция секреции тиреоидных гормонов 1049
Продукция ТТГ передней долей гипофиза регулируется тиреотропин-рилизинг гормоном гипоталамуса 1050
Роль тиреоидных гормонов и механизма обратной связи в снижении секреции ТТГ аденогипофизом 1051
Антитиреоидные вещества 1051
Болезни щитовидной железы 1052
Гипертиреоидизм 1052
Гипотиреоидизм 1053
Кретинизм 1054

ГЛАВА 77
Гормоны надпочечников 1056
Синтез и секреция гормонов коры надпочечников 1056
Функции минералокортикоидов. Альдостерон 1060
Влияние альдостерона на почки и гемодинамику 1060
Альдостерон стимулирует натриевый и калиевый транспорт в потовых, слюнных железах и эпителиоцитах кишечника 1061
Клеточные механизмы действия альдостерона 1062
Возможность действия альдостерона и других стероидных гормонов не на уровне генома клетки 1062
Регуляция секреции альдостерона 1062
Функции глюкокортикоидов 1063
Влияние кортизола на метаболизм углеводов 1063
Влияние кортизола на обмен белка 1064
Влияние кортизола на метаболизм жиров 1065
Кортизол важен для противодействия стрессам и воспалению 1065
Прочие эффекты кортизола 1067
Клеточный механизм действия кортизола 1067
Регуляция секреции кортизола осуществляется адренокортикотропным гормоном гипофиза 1068
Андрогены надпочечников 1070
Нарушение адренокортикальной секреции ... 1070
Гипоадренализ (болезнь Аддисона) 1070
Гиперадренализ (синдром Кушинга) 1072
Первичный альдостеронизм (синдром Конна) 1073
Адреногенитальный синдром 1073

ГЛАВА 78
Инсулин, глюкагон и сахарный диабет 1075
Инсулин и его метаболические эффекты 1075
Влияние инсулина на обмен углеводов 1078
Влияние инсулина на метаболизм жиров 1079
Влияние инсулина на обмен белка и рост 1081
Механизм секреции инсулина 1083
Регуляция секреции инсулина 1083

Прочие факторы, стимулирующие секрецию инсулина ... 1084
Роль инсулина (и других гормонов) в сопряжении метаболизма углеводов и липидов ... 1085
Глюкагон и его функции ... 1085
Влияние на метаболизм глюкозы ... 1085
Регуляция секреции глюкагона ... 1086
Соматостатин тормозит продукцию глюкагона и инсулина ... 1087
Кратко о регуляции глюкозы в крови ... 1087
Сахарный диабет ... 1088
Диабет I типа — отсутствие продукции инсулина бета-клетками поджелудочной железы ... 1089
Диабет II типа — резистентность по отношению к метаболическим влияниям инсулина ... 1090
Функциональная диагностика сахарного диабета ... 1092
Лечение диабета ... 1092
Инсулинома (гиперинсулинизм) ... 1093

ГЛАВА 79
Паратгормон, кальцитонин, метаболизм кальция и фосфатов, витамин D, кости и зубы ... 1095
Обзор регуляции кальция и фосфатов во внеклеточной жидкости и плазме ... 1095
Кальций в плазме и интерстициальной жидкости ... 1095
Неорганические фосфаты внеклеточной жидкости ... 1096
Физиологические влияния изменений концентрации кальция и фосфатов в жидкостях организма, не связанные с костями ... 1096
Абсорбция и экскреция кальция и фосфатов ... 1097
Кость и ее роль в регуляции концентрации внеклеточных кальция и фосфатов ... 1098
Осаждение и вымывание кальция и фосфатов из костей находятся в состоянии динамического равновесия с внеклеточной жидкостью ... 1098
Обмен кальцием между костью и внеклеточной жидкостью ... 1099
Наращивание и рассасывание костей — формирование и реконструирование костей ... 1100
Витамин D ... 1102
Влияния витамина D ... 1103
Паратгормон ... 1104
Влияние паратгормона на концентрацию кальция и фосфатов во внеклеточной жидкости ... 1104
Секреция паратгормона регулируется концентрацией ионов кальция ... 1106
Кальцитонин ... 1107
Кратко о регуляции концентрации кальция в крови ... 1108
Патофизиология паратгормона, витамина D и заболевания костей ... 1109
Гипопаратиреоидизм ... 1109
Первичный гиперпаратиреоидизм ... 1109
Вторичный гиперпаратиреоидизм ... 1110
Рахит. Дефицит витамина D ... 1110
Остеопороз — уменьшение количества матрикса кости ... 1111
Физиология зубов ... 1112
Функции различных частей зубов ... 1112
Зубочелюстная система ... 1113
Минеральный обмен в зубах ... 1113
Патология зубов ... 1113

ГЛАВА 80
Репродуктивная и гормональная функции мужского организма и функции шишковидной железы ... 1115
Функциональная анатомия мужских половых органов ... 1115
Сперматогенез ... 1115
Этапы сперматогенеза ... 1116
Функция семенных пузырьков ... 1118
Функция простаты ... 1119
Сперма ... 1119
Нарушения сперматогенеза и оплодотворяющей способности мужского организма ... 1121
Половой акт мужчины ... 1122
Нейрогенные стимулы, обеспечивающие мужской половой акт ... 1122
Стадии мужского полового акта ... 1122
Тестостерон и другие мужские половые гормоны ... 1123
Секреция, метаболизм и химическая структура мужских половых гормонов ... 1123
Функции тестостерона ... 1125
Основные внутриклеточные механизмы действия тестостерона ... 1127
Регуляция половых функций мужского организма гипоталамусом и передней долей гипофиза ... 1128
Нарушения мужских половых функций ... 1130
Простата и нарушение ее функции ... 1130
Гипогонадизм у мужчин ... 1130
Опухоли яичек и гипергонадизм у мужчин ... 1131
Шишковидная железа. Ее функции в связи с регуляцией сезонной плодовитости у некоторых видов животных ... 1131

ГЛАВА 81
Физиология женского организма вне беременности и женские половые гормоны ... 1133
Функциональная анатомия женских половых органов ... 1133
Гормональная система женского организма ... 1133
Месячный цикл яичников. Функции гонадотропных гормонов ... 1134
Гонадотропные гормоны и их влияние на яичники ... 1135
Рост овариального фолликула — фолликулярная фаза цикла яичника ... 1135
Желтое тело — лютеиновая фаза цикла яичника ... 1137
Кратко о месячном цикле яичников ... 1139

Функции гормонов яичника — эстрадиола и прогестерона 1139
Химическая структура половых гормонов 1139
Функции эстрогенов. Их влияния на первичные и вторичные половые признаки 1140
Функция прогестерона 1142
Месячный цикл эндометрия и менструации 1142
Регуляция женского месячного полового ритма. Взаимоотношения между яичниками и гипоталамо-гипофизарными гормонами ... 1144
Колебания активности в системе гипоталамус–передняя доля гипофиза–яичники, осуществляемая по принципу отрицательной обратной связи 1145
Подростковый период и наступление менструации 1146
Менопауза 1147
Нарушения секреторной функции яичников ... 1147
Женский половой акт 1148
Способность женщины к зачатию 1149

ГЛАВА 82
Беременность и лактация 1152
Созревание и оплодотворение яйцеклетки 1152
Транспорт оплодотворенной яйцеклетки по фаллопиевой трубе 1153
Имплантация бластоцисты в матке 1154
Питание эмбриона на ранних стадиях развития 1154
Функции плаценты 1155
Развитие и функциональная анатомия плаценты 1155
Гормональные факторы во время беременности 1157
Хорионический гонадотропин человека и его влияния, обеспечивающие сохранение желтого тела и препятствующие наступлению менструации 1158
Продукция эстрогенов плацентой 1158
Продукция прогестерона плацентой 1159
Хорионический соматомаммотропин человека 1159
Прочие гормональные факторы в период беременности 1159
Реакция материнского организма на беременность 1160
Изменения в системе гемодинамики в организме матери во время беременности 1161
Роды 1163
Повышение возбудимости матери перед родами 1163
Роль механизма положительной обратной связи в инициации родов 1163
Сокращения мышц брюшного пресса во время родов 1165
Механизм родов 1165
Отслойка и рождение плаценты 1166
Боли во время родов 1166
Инволюция матки после родов 1166
Лактация 1166
Развитие молочных желез 1166
Начало лактации. Роль пролактина 1167
Отделение молока — функция окситоцина 1168
Состав материнского молока и потери метаболитов при лактации 1168

ГЛАВА 83
Физиология плода и новорожденного .. 1170
Рост и функциональное развитие плода 1170
Развитие систем органов 1170
Приспособление новорожденного ко внеутробной жизни 1172
Переход к самостоятельному дыханию ... 1172
Изменения в системе гемодинамики к моменту родов 1174
Питание новорожденного 1176
Особые функциональные проблемы неонатального периода 1176
Дыхательная система 1176
Гемодинамика 1176
Водный баланс, кислотно-щелочное равновесие и функции почек 1177
Функции печени 1178
Пищеварение, всасывание, обмен веществ и энергии 1178
Иммунитет 1179
Эндокринные проблемы 1179
Особенности недоношенных новорожденных 1180
Признаки незрелости у недоношенных детей 1180
Нестабильность систем, обеспечивающих управление гомеостазом у недоношенных детей 1181
Опасность возникновения слепоты при чрезмерной оксигенотерапии у недоношенных детей 1181
Рост и развитие ребенка 1181
Становление поведения 1181

ЧАСТЬ XV
СПОРТИВНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

ГЛАВА 84
Спортивная физиология 1185
Мышцы при физической работе 1186
Сила, мощность и выносливость мышц 1186
Системы мышечного метаболизма во время физической деятельности 1187
Питательные вещества, используемые во время мышечной активности 1190
Влияние спортивных тренировок на мышцы и их производительность 1191
Дыхание при физической нагрузке 1192
Сердечно-сосудистая система при физической нагрузке 1195
Температура тела при физической нагрузке 1196
Жидкости тела и соль при физической нагрузке 1197
Лекарственные препараты и спортсмены 1197
Тренированность тела продлевает жизнь 1198

Введение в физиологию: клеточная и общая физиология

1. Общие принципы функционирования организма и контроль состояния внутренней среды

2. Клетка и ее функции

3. Генетический контроль синтеза белка, клеточных функций и деления клеток

Общие принципы функционирования организма и контроль состояния внутренней среды

Цель физиологии — изучение физических и химических факторов. Любая форма жизни — от простых вирусов до сложнейших организмов, включая человеческий, — обладает индивидуальными функциональными характеристиками, поэтому всю широчайшую область физиологии можно разделить на *физиологию вирусов, бактерий, клеток, растений, человека* и т.д.

Физиология человека. Изучение *физиологии человека* позволяет нам понять особенности и механизмы функционирования человеческого организма, обеспечивающие его жизнедеятельность. Само по себе поддержание жизнедеятельности почти не требует сознательного контроля. Например, чувство голода автоматически заставляет нас искать пищу, чувство страха — убежище, а охлаждение — тепло. Другие стимулы побуждают нас искать друзей и стремиться к продолжению рода. Таким образом, человеческий организм — это своего рода автомат, и наши чувства, ощущения и накопленный опыт представляют собой звенья автоматической последовательности событий, составляющих основу жизни и дающих возможность существования в самых разных условиях.

Клетка как структурно-функциональная единица живого организма

Основной структурно-функциональной единицей организма является клетка. Каждый орган представлен совокупностью множества разных клеток, связанных воедино с помощью межклеточных структур.

Каждый тип клеток приспособлен к выполнению одной или нескольких специальных функций. Например, эритроциты, общее число которых в организме человека составляет около 25×10^{12}, переносят кислород от легких к тканям. Помимо эритроцитов существуют и другие типы клеток, составляющих в сумме около 75×10^{12} и выполняющих свои особые функции. Таким образом, общее число клеток в организме составляет порядка 10^{14}.

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

для всех типов клеток одинаковы, и все клетки высвобождают конечные продукты метаболизма в окружающую их жидкость.

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

Внеклеточная жидкость как внутренняя среда организма

Жидкость, в основном водные растворы солей и других веществ, составляет около 60% веса тела взрослого человека. Бóльшая часть ее сосредоточена в клетках и носит название *внутриклеточной жидкости*, а около 1/3 находится в межклеточном пространстве и называется *внеклеточной жидкостью*. Внеклеточная жидкость находится в постоянном движении: быстро перемещается в кровоток, затем путем диффузии выходит оттуда через стенки капилляров и смешивается с тканевой жидкостью.

Внеклеточная жидкость содержит ионы и питательные вещества, необходимые для поддержания жизнедеятельности клеток. Таким образом, все клетки живут в одном и том же окружении — во внеклеточной жидкости, поэтому ее называют *внутренней средой организма*, или *milieu intérieur*, как впервые назвал ее более 100 лет назад великий французский физиолог Клод Бернар.

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

Отличия внеклеточной и внутриклеточной жидкости. Внеклеточная жидкость содержит большое количество *ионов натрия*, *хлора* и *бикарбоната*, а также питательные и другие необходимые для клетки вещества, включая *кислород*, *глюкозу*, *жирные кислоты* и *аминокислоты*. Кроме того, она содержит *углекислый газ*, который доставляется от клеток к легким и затем выводится из организма, и другие клеточные метаболиты, выведение которых осуществляют почки.

Внутриклеточная жидкость значительно отличается по составу от внеклеточной, в частности более высоким содержанием *ионов калия*, *магния* и *фосфата*, по сравнению с ионами натрия и хлора, преобладающими во внеклеточной жидкости. Различия в концентрации ионов во внеклеточной и внутриклеточной жидкости поддерживаются благодаря особым механизмам ионного транспорта через мембрану (см. главу 4).

Гомеостатические механизмы основных систем организма

Гомеостаз

Используемый в физиологии термин *«гомеостаз»* означает поддержание относительного *постоянства внутренней среды организма*. В принципе гомеостатическая функция присуща всем органам и тканям. Например, легкие обеспечивают пополнение запасов расходуемого клетками кислорода во внеклеточной жидкости, почки отвечают за постоянство ионного состава, желудочно-кишечный тракт — за обеспечение организма питательными веществами.

Значительная часть данной главы посвящена способам поддержания гомеостаза разными ор-

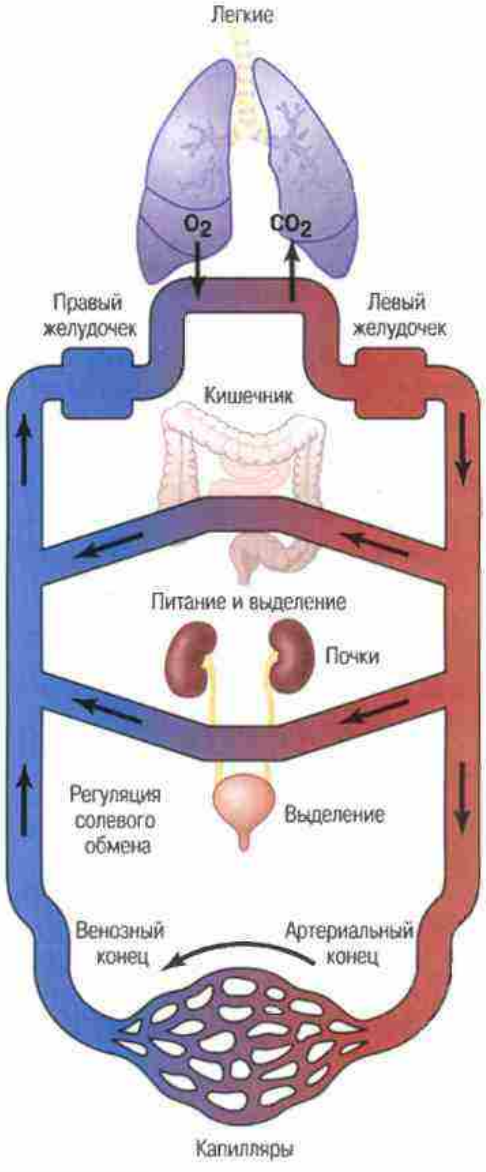


Рис. 1–1

Общий план кровообращения

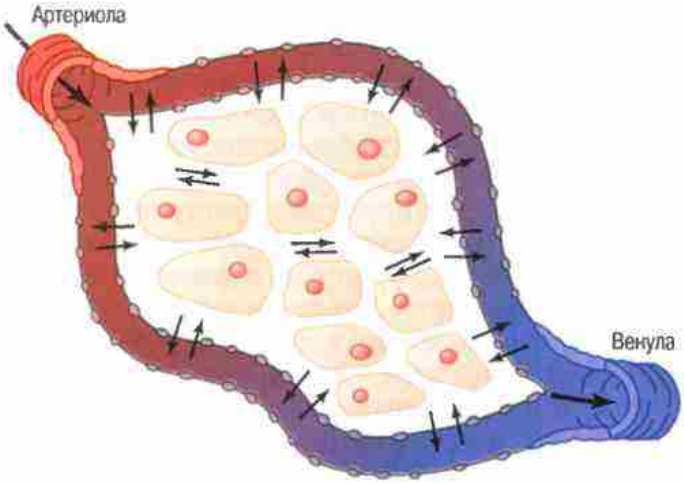


Рис. 1–2

Диффузия жидкости и растворенных веществ через стенку капилляров и в межклеточное пространство

ганами и тканями. Вначале обсуждаются разные функциональные системы и их роль в поддержании гомеостаза, затем кратко излагаются основные представления о регуляторных механизмах организма, благодаря которым эти системы обеспечивают функционирование друг друга.

Транспорт и перемешивание внеклеточной жидкости. Кровеносная система

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

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

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

Источники поступления кислорода и питательных веществ во внеклеточную жидкость

Дыхательная система. На рис. 1–1 показано, что кровь, циркулирующая по сосудам организма, обязательно проходит через легкие. Проходя через альвеолы, кровь поглощает необходимый клеткам *кислород.* Толщина *альвеолярных мембран* (перегородок между просветом альвеол и капилляров) составляет всего 0,4–2,0 мкм. Через поры этих мембран кислород диффундирует в кровь за счет броуновского движения подобно тому, как происходит диффузия ионов и воды через стенки тканевых капилляров.

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

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

Опорно-двигательный аппарат. Иногда можно услышать вопрос: каким образом опорно-двигательный аппарат обеспечивает гомеостатические функции организма? Ответ очевиден и прост: без мышц тело не способно оказаться в нужном месте в нужное время для получения пищи. Кроме того, опорно-двигательный аппарат позволяет избежать нежелательного действия факторов окружающей среды, способных быстро разрушить организм со всеми его гомеостатическими механизмами.

Удаление конечных продуктов обмена

Выведение углекислого газа легкими. Одновременно с захватом кислорода кровью в легких происходит высвобождение *углекислого газа* из крови в альвеолы. Во время дыхательных движений углекислый газ из легких переносится в атмосферу. Углекислый газ — наиболее распространенный из всех конечных продуктов обмена.

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

Функция почек заключается в фильтрации большого объема плазмы через клубочки в просвет канальцев с последующей реабсорбцией в кровь нужных организму веществ: глюкозы, аминокислот, необходимого количества воды и разных ионов. Большинство ненужных организму соединений, особенно мочевина, реабсорбируются хуже и поэтому из канальцев попадают непосредственно в конечную мочу.

Регуляция функций организма

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

Значительную часть нервной системы составляет *автономная* (*вегетативная*) *нервная система*. Незаметно для нашего сознания она управляет работой внутренних органов, в том числе регулирует сердечный выброс, моторику желудочно-кишечного тракта, а также секрецию разных желез организма.

Эндокринная система. В организме имеются восемь основных *эндокринных желез*, которые выделяют химические вещества, называемые *гормонами*. Гормоны поступают во внеклеточную жидкость, с помощью которой транспортируются во все участки организма с целью регуляции клеточных функций. Так, тиреоидные гормоны увеличивают скорость большинства химических реакций во всех клетках, способствуя таким образом установлению определенного уровня обмена в организме. Инсулин регулирует обмен глюкозы, адренокортикотропный гормон (АКТГ) — содержание ионов натрия, а паратиреоидный гормон — содержание ионов кальция и фосфатов в костях. Таким образом, эндокринная система дополняет нервные механизмы регуляции. Нервная система регулирует в основном деятельность скелетных мышц, в то время как гормоны контролируют разнообразные метаболические функции.

Воспроизведение

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

Регуляторные системы организма

В организме человека насчитывают тысячи регуляторных систем. Наиболее сложными являются системы генетической регуляции, которые существуют во всех клетках и обеспечивают контроль не только над внутриклеточными, но и внеклеточными функциями (см. главу 3).

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

Примеры регуляторных механизмов

Регуляция содержания кислорода и углекислого газа во внеклеточной жидкости. Кислород — одно из важнейших веществ, необходимых для протекания химических реакций в клетках. К счастью, существует механизм, позволяющий с высокой точностью поддерживать постоянную концентрацию кислорода во внеклеточной жидкости. В основе этого механизма лежат химические

свойства *гемоглобина*, содержащегося во всех эритроцитах. Гемоглобин присоединяет кислород во время прохождения крови по легочным сосудам. Если концентрация кислорода в тканевой жидкости высокая, то гемоглобин благодаря высокому сродству к кислороду удерживает его. Если же содержание кислорода слишком низкое, гемоглобин высвобождает его в количестве, необходимом для восстановления достаточной концентрации. Таким образом, регуляция уровня кислорода в тканях обеспечивается в основном химическими свойствами гемоглобина. Этот процесс называют *кислородно-буферной функцией гемоглобина.*

Для регуляции уровня углекислого газа во внеклеточной жидкости используется совершенно другой механизм. Углекислый газ является основным конечным продуктом окислительных реакций в клетках. Если весь углекислый газ, выделенный клетками, будет накапливаться в тканевой жидкости, то все клеточные реакции по выработке энергии вскоре остановятся. К счастью, при повышении уровня углекислого газа в крови *дыхательный центр* возбуждается, в результате повышаются частота и глубина дыхания и увеличивается выделение углекислого газа, а его содержание в крови и тканевой жидкости снижается. Этот процесс продолжается, пока концентрация углекислоты не придет в норму.

Регуляция артериального давления. В регуляцию артериального давления вовлечены многие системы организма. Одна из них — *барорецепторная система*, которая является простым и ярким примером быстрых механизмов регуляции. В области бифуркации сонных артерий (на шее), а также на дуге аорты (в грудной клетке) находится множество *барорецепторов*, которые реагируют на растяжение артериальной стенки. Когда давление в артерии сильно повышается, поток импульсов от барорецепторов поступает в продолговатый мозг, приводя к торможению *сосудодвигательного центра*, который, в свою очередь, снижает импульсацию от симпатической нервной системы к сердцу и сосудам, что приводит к снижению сердечного выброса и расширению сосудов. В результате артериальное давление снижается до нормы.

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

Диапазон нормальных значений и физические свойства основных компонентов внеклеточной жидкости

В табл. 1–1 приведены нормальные уровни, границы нормы и предельно допустимые значения главных компонентов внеклеточной жидкости. Отметим, что диапазон нормальных значений каждого показателя достаточно узок, а значения, выходящие за пределы этих диапазонов, обычно связаны с патологией.

Особенно важны предельно допустимые значения, отклонение от которых сопряжено с угрозой жизни. Так, повышение температуры тела лишь на 7°С приводит к усилению клеточного метаболизма и по типу порочного круга — к разрушению клеток. Нужно отметить, что границы нормальных значений pH также очень узки. Нормальное значение pH составляет 7,4, и его отклонение в ту или другую сторону всего на 0,5 несовместимо с жизнью. Важнейшее значение имеет также концентрация ионов калия. Снижение ее всего лишь на 1/3 скорее всего вызовет паралич, поскольку нервные волокна будут не способны проводить возбуждение. Напротив, увеличение содержания ионов калия в 2 и более раз может привести к тяжелому угнетению сократимости миокарда. Снижение уровня ионов кальция более чем в 2 раза может приводить к тета-

Табл. 1–1

Главные компоненты и физические характеристики внеклеточной жидкости

	Нормальное значение	Границы нормы	Сублетальные значения, предельно допустимые в течение короткого времени	Единицы измерения
Кислород	40	35–45	10–1000	мм рт. ст.
Углекислый газ	40	35–45	5–80	мм рт. ст.
Натрий	142	138–146	115–175	ммоль/л
Калий	4,2	3,8–5,0	1,5–9,0	ммоль/л
Кальций	1,2	1,0–1,4	0,5–2,0	ммоль/л
Хлор	108	103–112	70–130	ммоль/л
Бикарбонат	28	24–32	8–45	ммоль/л
Глюкоза	85	75–95	20–1500	мг/дл
Температура тела	37,0	37,0	18,3–43,3	°С
Кислотно-щелочное равновесие	7,4	7,3–7,5	6,9–8,0	pH

ническим сокращениям скелетных мышц вследствие спонтанного возбуждения нервов. Если уровень глюкозы уменьшается в 2 раза, возникает раздражительность, а иногда и судороги.

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

Характеристики регуляторных систем

Мы привели лишь единичные примеры систем гомеостатического регулирования. На самом деле их много тысяч, и все они обладают рядом общих свойств, которые мы рассмотрим в данном разделе.

Большинство регуляторных систем основаны на отрицательной обратной связи

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

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

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

Коэффициент надежности регуляторных систем. Эффективность регуляторных систем в поддержании гомеостаза определяется *коэффициентом надежности* отрицательной обратной связи. Предста-

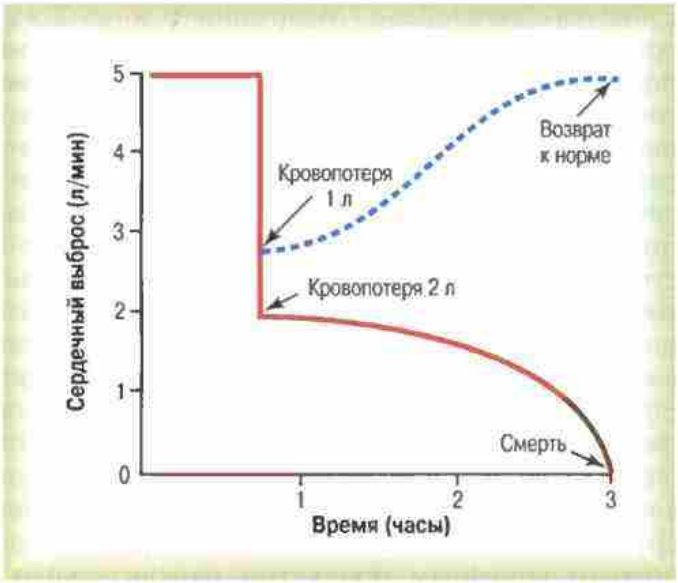


Рис. 1–3

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

вим, например, что больному, у которого не функционирует барорецепторная система поддержания давления, перелили большой объем крови, и артериальное давление у него увеличилось от 100 до 175 мм рт. ст. Допустим, что при нормальном функционировании барорецепторной системы у того же больного артериальное давление в ответ на переливание крови увеличивается всего на 25 мм рт. ст. Из этого следует, что система обратной связи *скорректировала* изменение давления на –50 мм рт. ст. (вместо 175 стало 125 мм рт. ст.). Оставшаяся прибавка в +25 мм рт. ст., называемая ошибкой, показывает, что эффективность регуляторной системы составляет менее 100%. Коэффициент надежности системы (КНС) рассчитывают по формуле:

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

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

Некоторые другие физиологические регуляторные системы обладают более высокой эффективностью. Так, при умеренном охлаждении тела терморегуляция обеспечивает коррекцию с коэффициентом надежности –33. Очевидно, что

система терморегуляции, контролирующая температуру тела, более эффективна, чем барорецепторная система регуляции артериального давления.

Положительная обратная связь может приводить к образованию порочного круга и гибели организма

Может возникнуть вопрос: почему регуляторные системы организма используют преимущественно отрицательную, а не положительную обратную связь? Ответ на этот вопрос следует искать в природе положительной связи, которая по сути является не стабилизирующей, а дестабилизирующей и может приводить даже к гибели организма.

На рис. 1–3 приведен пример действия положительной обратной связи с летальным исходом. Рисунок отображает изменение сердечного выброса, в норме составляющего 5 л/мин. Быстрая потеря 2 л крови приводит к такому снижению объема крови, что насосная функция сердца становится малоэффективной. В результате артериальное давление падает, и приток крови по коронарным сосудам к сердечной мышце снижается. Ослабление сердечной деятельности еще больше уменьшает сердечный выброс и, как следствие, приводит к дальнейшему снижению коронарного кровотока и угнетению сердечной деятельности. Этот цикл повторяется вновь и вновь и в итоге приводит к смерти. Важно отметить, что каждый цикл положительной обратной связи приводит к большему ослаблению сердечной деятельности. Другими словами, запускающий стимул вызывает реакцию того же направления — *положительную обратную связь.*

Положительная обратная связь более известна как порочный круг. При умеренном нарушении порочный круг можно разорвать с помощью систем, использующих отрицательную обратную связь. Например, если объем кровопотери у вышеупомянутого больного составит только 1 л вместо 2 л, то вклад отрицательной обратной связи в регуляцию сердечного выброса и артериального давления превысит вклад положительной обратной связи и сердечный выброс восстановится, как показано на рис. 1–3 (пунктирная линия).

Положительная обратная связь может быть полезной. В некоторых случаях организм использует преимущества положительной обратной связи. В качестве примера можно привести свертывание крови. При нарушении целостности сосуда и начале формирования тромба происходит активация множества ферментов, называемых *факторами свертывания.* Некоторые из этих факторов влияют на другие неактивные ферменты в крови, окружающей тромб, таким образом продолжая его рост. Этот процесс идет до тех пор, пока дефект сосуда не закроется тромбом, и кровотечение не прекратится. Однако в некоторых случаях процесс может выходить из-под контроля, заканчиваясь нежелательным тромбообразованием. Так, основной причиной острого приступа стенокардии является формирование тромба на внутренней поверхности венечной артерии в области атеросклеротической бляшки. Рост тромба продолжается вплоть до полной закупорки просвета сосуда.

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

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

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

Более сложные регуляторные системы. Приспособительная регуляция

В разделах, посвященных нервной системе, мы увидим, что она содержит огромное число вза-

имосвязанных механизмов регуляции. Некоторые из них представляют собой простые системы обратной связи, которые мы уже обсуждали, однако другие имеют совершенно иную природу. Например, некоторые движения тела выполняются столь быстро, что не оставляют времени на передачу нервного импульса по чувствительным путям от периферических рецепторов в мозг, а затем по двигательным путям обратно к периферии. Поэтому для необходимого сокращения скелетных мышц нервная система использует принцип *упреждающей регуляции*. Ее суть заключается в том, что чувствительные импульсы от движущихся участков тела обычно информируют мозг о правильности выполнения движения. Если оно выполнено неправильно, то в *следующий* раз, когда это потребуется, ЦНС пошлет упреждающий сигнал к мышцам. Если потребность в коррекции движений все еще сохраняется, такой же сигнал будет послан вновь. Этот механизм носит название *приспособительной регуляции*. Такая регуляция по сути является запаздывающей отрицательной обратной связью.

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

Кратко об автоматизме организма

В данной главе мы поставили перед собой цель изложить, во-первых, общий план строения организма, во-вторых, механизмы, координирующие взаимодействие разных органов. Можно сказать, что организм представляет собой *сообщество примерно из 10^{14} клеток*, объединенных в разные функциональные структуры; некоторые из них являются *органами*. Каждая такая структура вносит свой вклад в поддержание постоянства состава внеклеточной жидкости, называемой *внутренней средой организма*. Нормальная жизнедеятельность клеток продолжается до тех пор, пока поддерживается постоянство внутренней среды. Каждая клетка не только извлекает пользу из гомеостаза, но и вносит свой вклад в его поддержание. Подобное взаимовыгодное сотрудничество придает организму свойство автоматизма до тех пор, пока одна или несколько функциональных систем не утратят способность выполнять свою задачу. Когда это происходит, страдают все клетки организма. Выраженное нарушение функций этих систем приводит к гибели организма, а умеренное — к развитию заболеваний.

Литература

Adolph E.F. Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions. Am Sci 60:608, 1972.

Bernard C. Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1974.

Cabanac M. Regulation and the ponderostat. Int J Obes Relat Metab Disord 25 (Suppl 5):S7, 2001.

Cannon W.B. The Wisdom of the Body. New York: WW Norton, 1932.

Conn P.M., Goodman H.M. Handbook of Physiology: Cellular Endocrinology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.

Csete M.E., Doyle J.C. Reverse engineering of biological complexity. Science 295:1664, 2002.

Danzler W.H. (ed) Handbook of Physiology, Sec 13: Comparative Physiology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.

Dickinson M.H., Farley C.T., Full R.J. et al. How animals move: an integrative view. Science 288:100, 2000.

Garland T. Jr., Carter P.A. Evolutionary physiology. Annu Rev Physiol 56:579, 1994.

Gelehrter T.D., Collins F.S. Principles of Medical Genetics. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.

Guyton A.C. Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.G. Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Guyton A.C., Taylor A.E., Granger H.J. Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975.

Hoffman J.F., Jamieson J.D. Handbook of Physiology: Cell Physiology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.

Krahe R., Gabbiani F. Burst firing in sensory systems. Nat Rev Neurosci 5:13, 2004.

Lewin B. Genes VII. New York: Oxford University Press, 2000.

Masoro E.J. (ed) Handbook of Physiology, Sec 11: Aging. Bethesda: American Physiological Society, 1995.

Milhorn H.T. The Application of Control Theory to Physiological Systems. Philadelphia: WB Saunders, 1966.

Orgel L.E. The origin of life on the earth. Sci Am 271:76, 1994.

Smith H.W. From Fish to Philosopher. New York: Doubleday, 1961.

Thomson R.C. Biomaterials Regulating Cell Function and Tissue Development. Warrendale, PA: Materials Research Society, 1998.

Tjian R. Molecular machines that control genes. Sci Am 272:54, 1995.

Клетка и ее функции

Каждая из примерно 10^{14} клеток организма человека может жить месяцы или годы *благодаря окружающей ее жидкости, в которой содержатся все необходимые вещества.* Понять, каким образом работают отдельные органы и другие структуры, возможно, лишь изучив основы строения клеток и функций отдельных клеточных структур.

Строение клетки

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

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

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

Ионы. Важнейшими внутриклеточными ионами являются *калий, магний, фосфаты, сульфаты, бикарбонаты,* а также небольшое *количество ионов натрия, хлора* и *кальция.* Их значение подробно изложено в главе 4, где рассматривается взаимодействие между внутри- и внеклеточной жидкостью.

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

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

Структурные белки в основном представлены длинными филаментами, составленными из множества разных белков. Основное назначение структурных белков — формирование *микротрубочек цитоскелета* у таких органелл, как реснички, аксоны нейронов, митотические веретена делящихся клеток, переплетенная сеть микротрубочек, удерживающих части цитоплазмы и кариоплазмы в соответствующих компартментах.

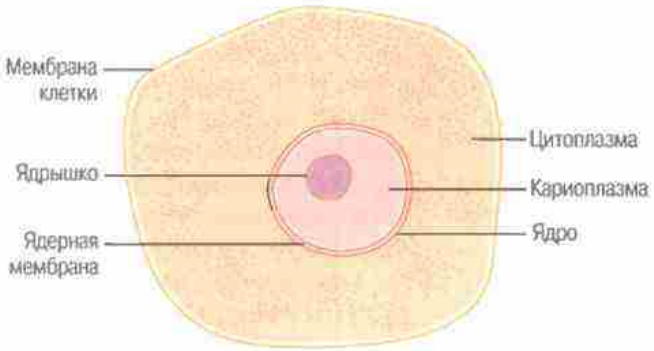


Рис. 2–1

Структура клетки под световым микроскопом

Внеклеточные фибриллярные белки главным образом обнаруживаются в составе коллагеновых и эластиновых волокон соединительной ткани, стенок кровеносных сосудов, сухожилий, связок и т.п.

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

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

В дополнение к фосфолипидам и холестеролу некоторые клетки содержат большие количества *триглицеридов*, называемых также *нейтральными жирами*. В *липоцитах* эти липиды составляют до 95% клеточной массы. Жир, запасенный в этих клетках, представляет собой основное депо питательных веществ, энергия которого впоследствии может быть использована организмом при необходимости.

Углеводы. Углеводы, за исключением тех, что входят в состав гликопротеинов, большого значения в создании структур организма не имеют, однако играют важную роль в питании клеток. В большинстве клеток человека запас углеводов ограничен: в среднем они составляют около 1% массы клетки, в скелетных мышцах их содержится до 3%, а в гепатоцитах — 6%. Однако глюкоза всегда присутствует во внеклеточной жидкости в виде раствора и поэтому легкодоступна для клеток. Небольшое количество углеводов почти всегда присутствует в клетке в виде отложений *гликогена*, представляющего собой нерастворимый полимер глюкозы. Гликоген может быть деполимеризован и быстро использован для энергообеспечения клетки.

Структура клетки

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

Мембранные образования клетки

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

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

Клеточная мембрана

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

Липидный слой клеточной мембраны препятствует проникновению воды. Схема строения клеточной мембраны приведена на рис. 2–3. Основу мембраны составляет *липидный бислой* — тонкая липидная

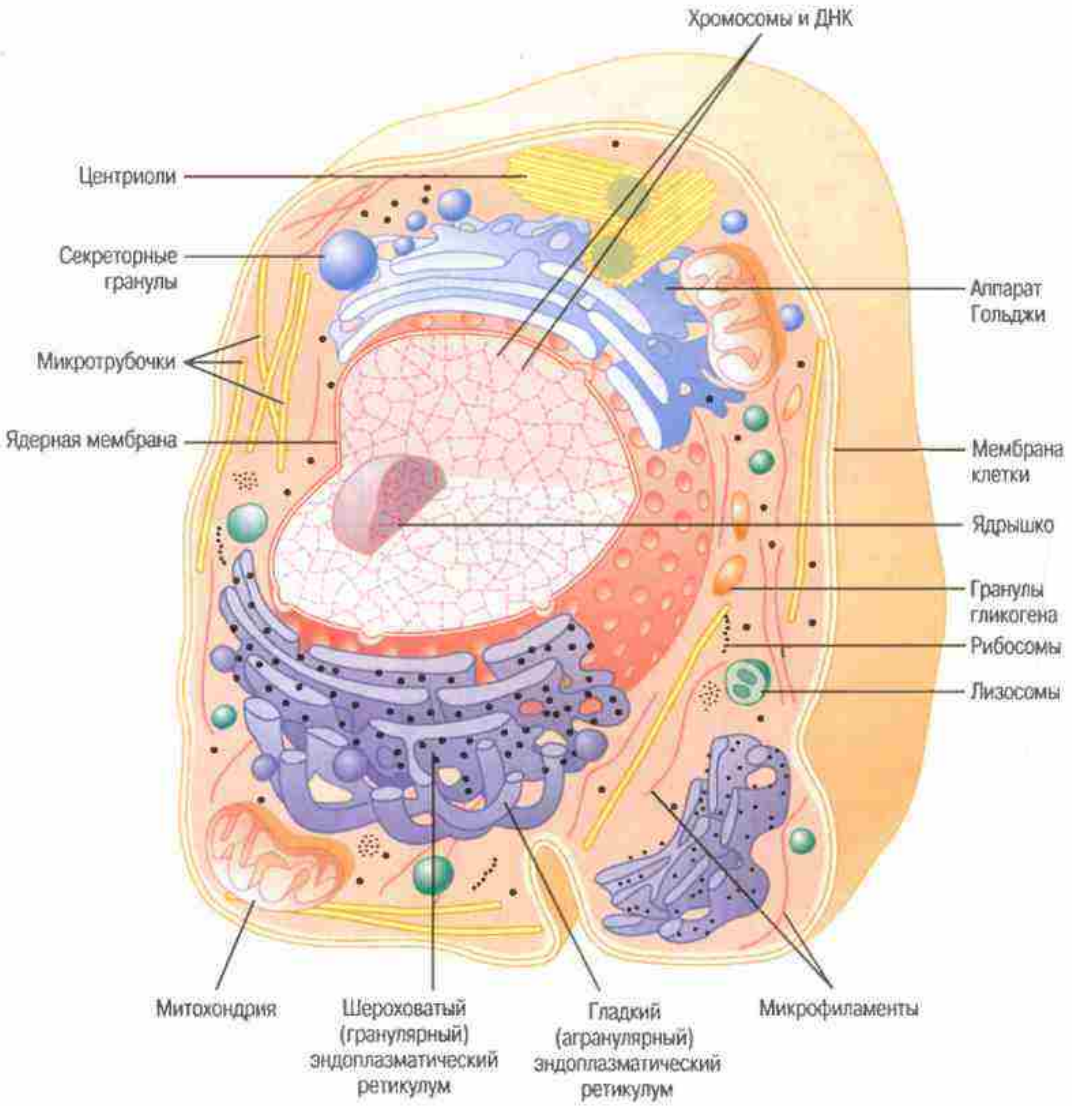


Рис. 2–2

Типичная клетка с органеллами цитоплазмы и ядра. Реконструкция на основе микрофотографий.

пленка, состоящая из двух монослоев и полностью покрывающая клетку. По всей мембране располагаются белки в виде крупных глобул.

Липидный бислой состоит главным образом из молекул фосфолипидов. Один конец такой молекулы является *гидрофильным*, т.е. растворимым в воде (на нем расположена фосфатная группа), другой — *гидрофобным*, т.е. растворимым только в жирах (на нем находится жирная кислота).

Благодаря тому, что гидрофобная часть молекулы фосфолипида отталкивает воду, но притягивается к подобным частям таких же молекул, фосфолипиды имеют природное свойство прикрепляться друг к другу в толще мембраны, как показано на рис. 2–3. Гидрофильная часть с фосфатной группой образует две мембранные поверхности: наружную, которая контактирует с *внеклеточной жидкостью*, и внутреннюю, которая контактирует с *внутриклеточной жидкостью*.

Середина липидного слоя непроницаема для ионов и водных растворов глюкозы и мочевины. Жирорастворимые вещества, включая кислород, углекислый газ, алкоголь, напротив, легко проникают через эту область мембраны.

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

Белки клеточных мембран. На рис. 2–3 в липидном бислое видны глобулярные частицы — это мембранные белки, большинство которых являются *гликопротеинами*. Различают два типа мембранных белков: (1) *интегральные*, которые пронизывают мембрану насквозь; (2) *периферические*, которые выступают только над одной ее поверхностью, не достигая другой.

Многие интегральные белки формируют *каналы* (или *поры*), через которые во внутри- и внеклеточную жидкость могут диффундиро-

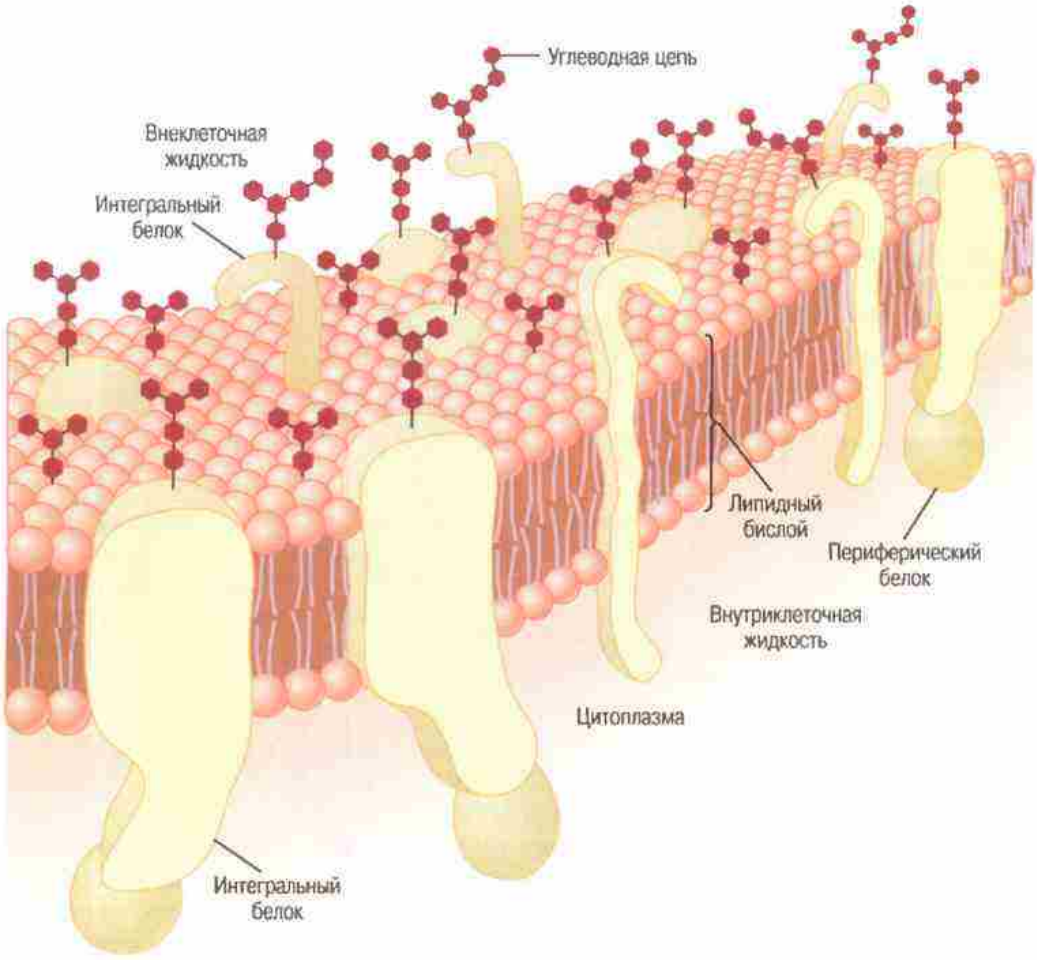


Рис. 2–3

Схематичное изображение клеточной мембраны, отражающее ее основные элементы – фосфолипидный бислой и большое количество молекул белка, выступающих над поверхностью мембраны. Углеводные цепочки прикреплены к белкам на наружной поверхности и к дополнительным молекулам белка внутри клетки (на рисунке это не показано) [Lodish H.F., Rothman J.E. The assembly of cell membranes. Sci Am 240:48, 1979. Copyright George V. Kevin; с измен.]

вать вода и водорастворимые вещества, особенно ионы. Благодаря избирательности действия каналов одни вещества диффундируют лучше других.

Другие интегральные белки функционируют как *белки-переносчики*, осуществляя транспорт веществ, для которых липидный бислой непроницаем. Иногда белки-переносчики действуют в направлении, противоположном диффузии, такой *транспорт* называют *активным*. Некоторые интегральные белки являются *ферментами*.

Интегральные белки мембраны могут служить также *рецепторами* для водорастворимых веществ, включая пептидные гормоны, поскольку мембрана для них непроницаема. Взаимодействие белка-рецептора с определенным *лигандом* приводит к конформационным изменениям молекулы белка, что, в свою очередь, стимулирует ферментативную активность внутриклеточного сегмента белковой молекулы или передачу сигнала от рецептора внутрь клетки с помощью *вторичного посредника*. Таким образом, интегральные белки, встроенные в клеточную мембрану, вовлекают ее в процесс передачи информации о внешней среде внутрь клетки.

Молекулы периферических мембранных белков часто бывают связаны с интегральными белками. Большинство периферических белков являются ферментами или играют роль диспетчера транспорта веществ через мембранные поры.

Углеводы мембран. Клеточный гликокаликс. Углеводы мембран представлены главным образом в соединении с белками (*гликопротеины*) или жирами (*гликолипиды*). Бóльшая часть интегральных белков на самом деле являются гликопротеинами, а примерно 1/10 часть всех липидных молекул мембраны — гликолипидами. Углеводные части мембранных структур почти всегда направлены наружу и выступают над поверхностью клетки. Обширную группу углеводных соединений составляют *протеогликаны*, состоящие из белка с отходящими от него боковыми углеводными цепями. Эти соединения обычно слабо связываются с мембраной и находятся на ее наружной поверхности. Таким образом, вся наружная поверхность клетки окружена углеводной оболочкой, которую называют *гликокаликсом*.

Углеводная оболочка клетки выполняет ряд важных функций: (1) большинство клеток способны отталкивать другие отрицательно заряженные частицы благодаря тому, что многие углеводные молекулы имеют отрицательный заряд; (2) гликокаликс соседних клеток скрепляет их друг с другом; (3) многие углеводные цепочки выполняют роль *рецепторных молекул* для связывания гормонов, включая инсулин.

Связывание таких рецепторов с гормонами приводит к активации определенных мембранных белков, которые, в свою очередь, запускают каскад ферментативных реакций внутри клетки; (4) некоторые углеводные фрагменты вступают в иммунные реакции (см. главу 34).

Цитоплазма и ее органеллы

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

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

Эндоплазматический ретикулум

На рис. 2–2 изображена сеть канальцев и уплощенных пузырьков *эндоплазматического ретикулума*. Мембрана ретикулума, как и клеточная мембрана, состоит из липидного бислоя и содержит большое количество белков. Общая площадь ретикулума (например, у гепатоцитов) может в 30–40 раз превышать площадь клеточной мембраны.

Небольшой фрагмент эндоплазматического ретикулума изображен на рис. 2–4. Канальцы и пузырьки заполнены *эндоплазматическим матриксом* — жидкостью, состав которой отличается от цитозоля. На электронных микрофотографиях видно, что полость ретикулума соединяется с пространством между двумя слоями ядерной оболочки.

Вещества, образовавшиеся в одном участке клетки, попадают в ретикулум и достигают таким образом других ее участков. Благодаря обширной поверхности ретикулума и наличию множества связанных с его мембраной ферментных систем он обеспечивает реализацию метаболических функций клетки.

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

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

Аппарат Гольджи

Аппарат Гольджи, как видно на рис. 2–5, напоминает гладкий эндоплазматический ретикулум. Обычно в его состав входят не менее четырех тонких уплощенных замкнутых мембран-

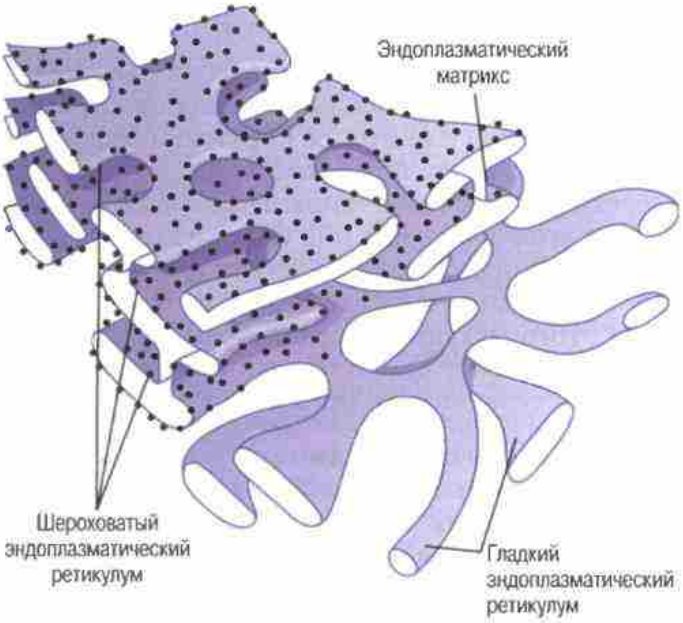


Рис. 2–4

Строение эндоплазматического ретикулума [DeRobertis E.D.P., Saez F.A., DeRobertis E.M.F. Cell Biology, 6th ed., Philadelphia; WB Saunders, 1975; с измен.]

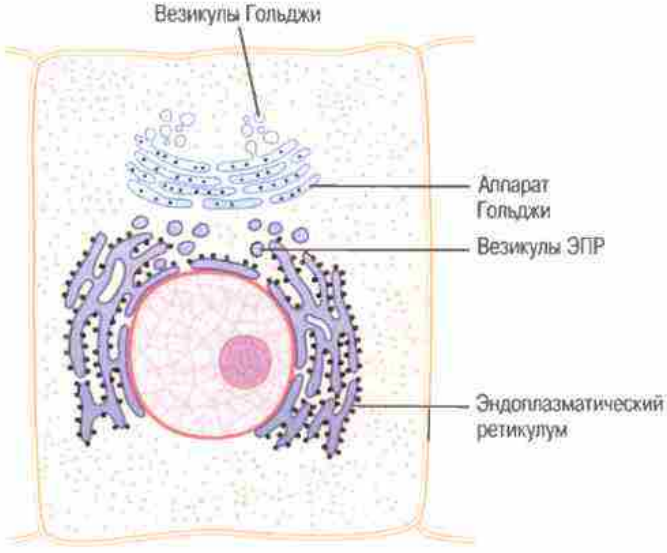


Рис. 2–5

Связь между аппаратом Гольджи, эндоплазматическим ретикулумом (ЭПР) и ядром клетки

ных пузырьков, уложенных стопкой вблизи одной из сторон ядра. Аппарат Гольджи особенно развит у секреторных клеток и находится на той их стороне, где выделяется секрет.

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

Лизосомы

Лизосомы, изображенные на рис. 2–2, представляют собой пузырьки, отделившиеся от аппарата Гольджи и взвешенные в цитоплазме. Лизосомы формируют *внутриклеточную пищеварительную систему*, которая позволяет клеткам перерабатывать: (1) поврежденные структуры клетки; (2) частицы питательных веществ, захваченные клеткой; (3) нежелательные элементы, например бактерии. Лизосомы разных клеток существенно отличаются друг от друга, однако их диаметр обычно составляет 250–750 нм. Лизосома окружена обычным липидным бислоем и содержит большое число маленьких гранул от 5 до 8 нм в диаметре. Содержимое гранул представлено белковыми агрегатами, которые содержат около 40 разных *гидролаз* (*расщепляющих ферментов*). Гидролитические ферменты способны расщеплять органические вещества на два или более фрагментов путем присоединения к одному из них протона, а к другому — гидроксильного иона. Так, белки гидролизуются до аминокислот, гликоген — до глюкозы, жиры — до глицерина и жирных кислот.

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

Пероксисомы

Пероксисомы напоминают лизосомы, однако имеют два важных отличия. Во-первых, считают, что они образуются не из аппарата Гольджи, а из эндоплазматического ретикулума путем самокопирования или отпочковывания. Во-вторых, они содержат в основном оксидазы, а не гидролазы. Многие оксидазы способны превращать кислород и протоны, образующиеся в клеточных реакциях, в перекись водорода (H_2O_2). Перекись водорода — сильный окислитель, который вместе с *каталазой* (одна из оксидаз пероксисом) используется клеткой для окисления многих вредных для нее веществ. Так, с помощью этого механизма пероксисомы клеток печени разрушают около половины объема алкоголя, поступающего в организм.

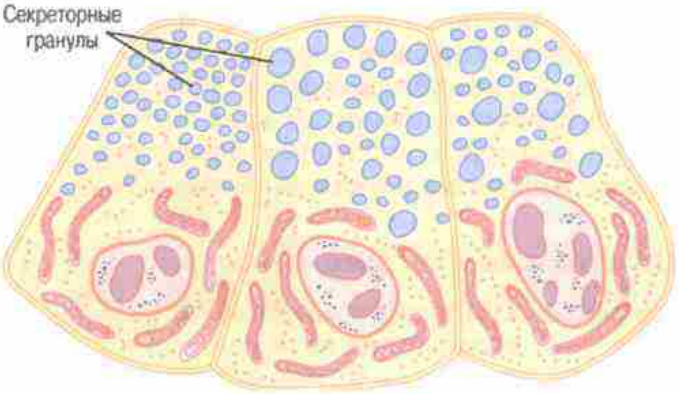


Рис. 2–6

Секреторные гранулы (секреторные пузырьки) ацинарных клеток поджелудочной железы

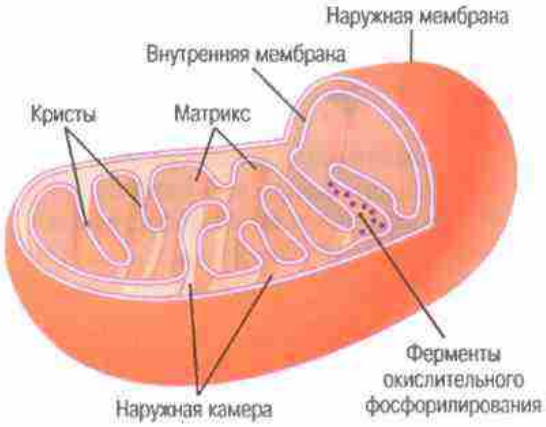


Рис. 2–7

Строение митохондрии [DeRobertis E.D.P., Saez F.A., DeRobertis E.M.F. Cell Biology, 6th ed., Philadelphia; WB Saunders, 1975; с измен.]

Секреторные пузырьки

Одной из важных функций многих клеток является секреция тех или иных веществ. Почти все эти вещества вырабатываются с помощью эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, затем высвобождаются последним в цитоплазму в виде своеобразных хранилищ — *секреторных пузырьков*, или *секреторных гранул*. На рис. 2–6 изображены типичные секреторные пузырьки внутри ацинарных клеток поджелудочной железы. Эти пузырьки хранят профермен-

ты (ферменты в неактивном состоянии), которые впоследствии выделяются через мембрану клетки наружу и попадают в панкреатический проток, а оттуда — в двенадцатиперстную кишку, где они активируются и используются для переваривания пищи.

Митохондрии

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

Митохондрии располагаются во всех отделах цитоплазмы, однако их общее число зависит от потребности данной клетки в энергии и колеблется от нескольких десятков до нескольких тысяч штук. Более того, плотность распределения митохондрий в цитоплазме наиболее высока в области с наивысшей метаболической активностью. Митохондрии могут иметь разную форму и размер. Они бывают округлые (диаметром всего несколько сотен нанометров), вытянутые (около 7 мкм длиной и более 1 мкм в диаметре), а также ветвящиеся и нитевидные.

Основные структуры митохондрий, изображенные на рис. 2–7, представлены двумя мембранами — *наружной* и *внутренней*, каждая из которых состоит из липидного бислоя и белков. Многочисленные складки внутренней мембраны формируют выступы, называемые *кристами*, с которыми связываются окислительные ферменты. Кроме того, просвет митохондрии заполнен *матриксом*, который содержит большое количество растворенных ферментов, необходимых для процессов извлечения энергии из питательных веществ. Эти ферменты вместе с окислительными ферментами, также расположенными в области крист, способствуют окислению питательных веществ до углекислого газа и воды, приводя к высвобождению энергии, которая используется для синтеза макроэргического вещества — *аденозинтрифосфата* (АТФ). Образовавшийся АТФ перемещается из митохондрии в ту область клетки, где существует потребность в энергии для выполнения какой-либо функции. Некоторые функции АТФ в клетке изложены далее, подробно реакции синтеза АТФ в митохондриях объяснены в главе 67.

Митохондрии относят к самовоспроизводящимся структурам. Это означает, что одна митохондрия при увеличении потребности в энергии АТФ может разделиться на две, три и т.д. Деление происходит благодаря наличию в митохондрии молекул *дезоксирибонуклеиновой кислоты* — таких же, как и в ядре клетки. В главе 3 мы увидим, что молекуле ДНК принадлежит основная роль в регуляции деления клетки. В митохондриях ДНК выполняет сходную функцию, регулируя их самовоспроизведение.

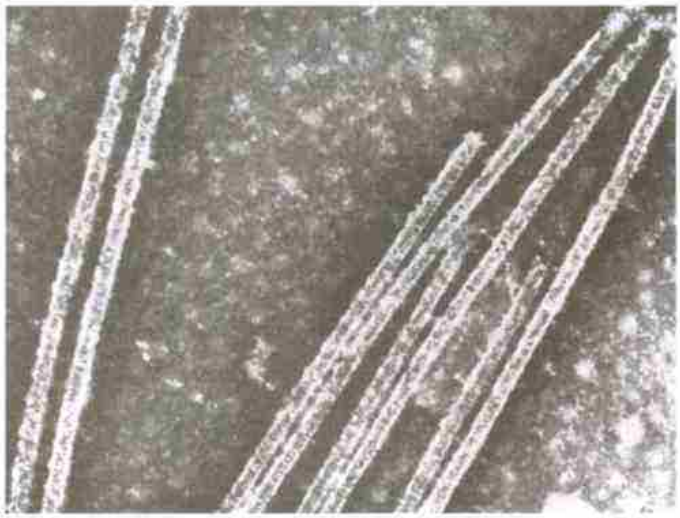


Рис. 2–8

Микротрубочки, выделенные из жгутика сперматозоида [Wolstenholme G.E.W., O'Connor M., J.A Churchill (ed.), 1967]

Филаменты и микротрубочки клеток

Фибриллярные белки обычно образуют в клетках нитевидные или трубчатые структуры. Эти белки синтезируются на рибосомах и вначале представляют собой белки-предшественники, а затем полимеризуются с образованием *филаментов*. Так, в *эктоплазме* (наружный слой цитоплазмы) отмечается большое скопление нитей актина, придающих клеточной мембране эластичность. В мышечных клетках актиновые и миозиновые нити собраны вместе в специальную структуру, работа которой обеспечивает процесс мышечного сокращения. Подробно этот процесс изложен в главе 6.

Особый вид неэластичных нитей, полимеризованных в виде белка *тубулина*, используется всеми клетками для создания очень жесткого трубчатого каркаса из *микротрубочек*. На рис. 2–8 показаны микротрубочки, выделенные из жгутика сперматозоида.

Другим примером являются опорные трубочки в центре каждой реснички. Они выходят из цитоплазмы и тянутся до конца реснички. Подробно эти структуры изложены далее и показаны на рис. 2–17. *Центриоли* и *митотические веретена*, образующиеся в процессе митоза, состоят из таких же жестких микротрубочек.

Таким образом, главная функция микротрубочек заключается в образовании каркаса, называемого *цитоскелетом*, который обеспечивает жесткость отдельных структур клетки.

Ядро

Ядро является центром регуляции функций клетки, в нем находится большое количество молекул ДНК, несущих *гены*. Гены определяют свойства структурных клеточных белков и вну-

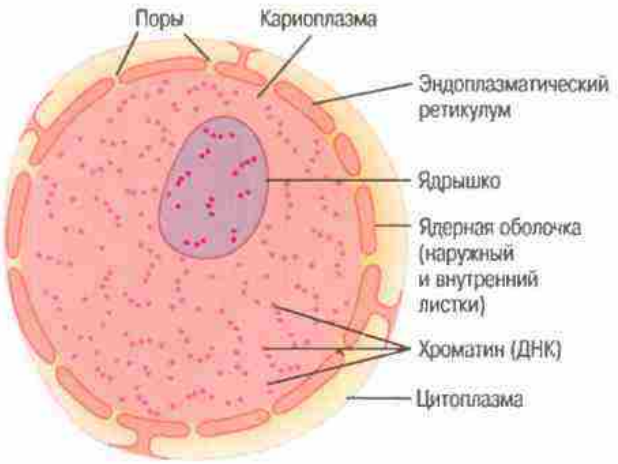


Рис. 2–9

Структура клеточного ядра

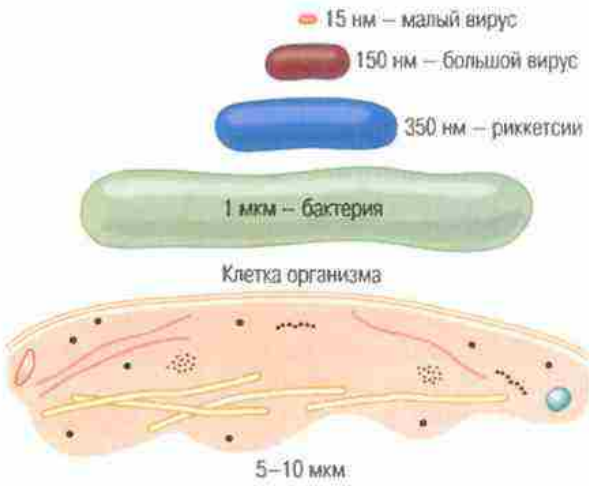


Рис. 2–10

Сравнительные размеры доядерных структур с клеткой человеческого организма

триклеточных ферментов, которые регулируют функции ядра и цитоплазмы.

Гены также обеспечивают и регулируют клеточное деление. Вначале воспроизводятся сами гены, т.е. создается двойной набор идентичных генов, затем клетка разделяется путем *митоза*, в результате образуются две дочерние клетки, каждая из которых получает только один набор ДНК. Подробно этот процесс изложен в следующей главе.

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

Ядерная мембрана

Ядерная мембрана, или *ядерная оболочка*, представлена двумя отдельными двуслойными мембранами — внутренней и наружной. Наружная мембрана является продолжением эндоплазматического ретикулума; просвет ретикулума, как видно на рис. 2–9, также сообщается с пространством между наружной и внутренней ядерными мембранами.

Ядерная оболочка содержит несколько тысяч *ядерных пор*, окруженных по краям крупными белковыми комплексами, вследствие этого диаметр центральной части каждой поры составляет лишь 9 нм. Такой размер пор позволяет легко пропускать частицы с молекулярной массой до 44000.

Ядрышки и образование рибосом

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

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

Сравнение животной клетки с доклеточными формами жизни

Многие полагают, что клетка представляет собой низший уровень организации живой материи. Однако на самом деле клетка — это сложный организм, развитие которого из примитивной формы, впервые появившейся на Земле и напоминавшей нынешний *вирус*, заняло сотни миллиардов лет. На рис. 2–10 приведена схема, отражающая относительные размеры: (1) мельчайшего из известных вирусов; (2) крупного вируса; (3) *риккетсии*; (4) *бактерии*; (5) *ядросодержащей клетки*. На рисунке видно, что диаметр клетки в 10^3, а объем — в 10^9 раз больше размера мельчайшего вируса. Особенности строения

и функции клеток по сложности во много раз превышают таковые у вирусов.

Основа жизнедеятельности вируса заключена в молекуле *нуклеиновой кислоты*, покрытой белковой оболочкой. Нуклеиновая кислота, как и в клетках млекопитающих, представлена либо ДНК, либо РНК, которые при определенных условиях способны самокопироваться. Таким образом, вирус, как и клетки человека, воспроизводится от поколения к поколению, поддерживая свой «род».

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

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

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

Функциональные системы клетки

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

Эндоцитоз — захват веществ клеткой

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

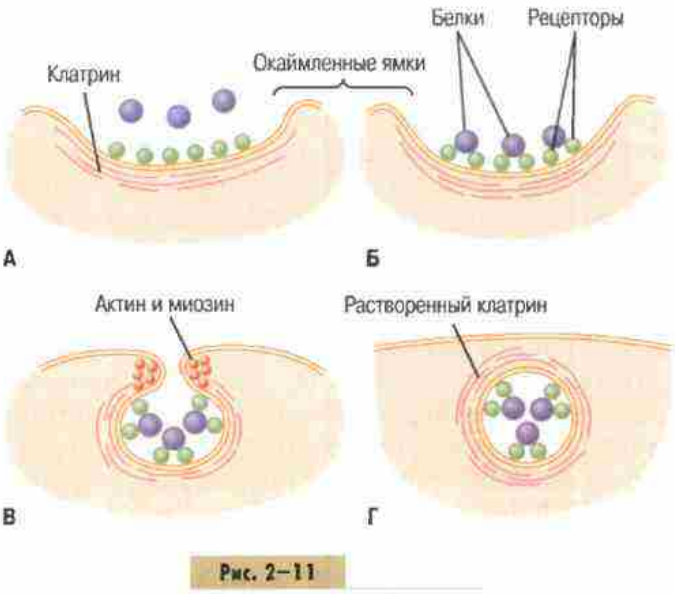


Рис. 2–11

Механизм пиноцитоза

Активный транспорт — это перенос веществ через толщу мембраны с помощью белка-переносчика. Механизмы активного транспорта крайне важны для деятельности клетки. Подробно этот вопрос изложен в главе 4.

Частицы большого размера попадают в клетку путем процесса, называемого *эндоцитозом*. Главные виды эндоцитоза — *пиноцитоз* и *фагоцитоз*. Пиноцитозом называют захват и перенос в цитоплазму небольших пузырьков с внеклеточной жидкостью и микрочастицами. Фагоцитоз обеспечивает захват крупных элементов, включая бактерии, целые клетки или фрагменты поврежденных тканей.

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

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

Рис. 2–11 отображает последовательность событий при пиноцитозе трех молекул белка. Как правило, белки присоединяются к поверхностным *рецепторам* мембраны, которые высокоспецифичны к абсорбируемым видам белков. Рецепторы концентрируются в основном в области мельчайших углублений на наружной поверхности мембраны, которые называют *окаймленными ямками*. Дно ямок со стороны цитоплазмы выстлано сетевидной конструкцией из фибриллярного белка *клатрина*, который,

как и другие сократительные белки, содержит нити *актина* и *миозина*. Присоединение белковой молекулы к рецептору меняет форму мембраны в области ямки благодаря сократительным белкам: ее края смыкаются, мембрана все больше погружается в цитоплазму, захватывая молекулы белка вместе с небольшим количеством внеклеточной жидкости. Сразу после замыкания краев происходит отрыв пузырька от наружной мембраны клетки и формирование *пиноцитозной вакуоли* внутри цитоплазмы.

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

Фагоцитоз. В целом фагоцитоз напоминает пиноцитоз, за исключением того, что при фагоцитозе происходит захват частиц более крупных, чем молекулы. К фагоцитозу способно лишь ограниченное число клеток, в основном тканевые макрофаги и некоторые лейкоциты. Фагоцитоз начинается, когда частица, например бактерия, мертвая клетка или фрагменты тканей, присоединяется к рецептору на поверхности мембраны фагоцита. При фагоцитозе бактерий они обычно бывают уже связаны с антителом. Связанное с бактерией антитело, в свою очередь, соединяется с рецептором. Такая посредническая роль антител носит название *опсонизации* (см. главы 33 и 34).

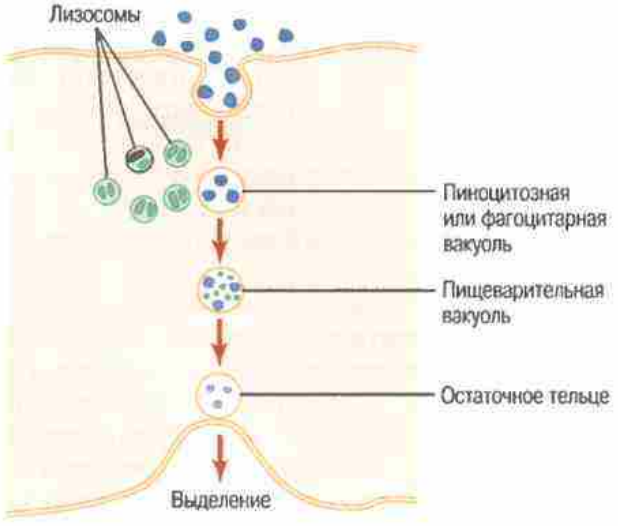


Рис. 2–12

Переработка содержимого пиноцитозных и фагоцитарных вакуолей с помощью лизосомальных ферментов

Процесс фагоцитоза состоит из следующих этапов.

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

Гидролиз чужеродных веществ, поступающих в клетку путем пиноцитоза и фагоцитоза. Роль лизосом

Почти сразу после появления в цитоплазме пиноцитозных вакуолей и фагосом с ними сливаются *одна* или *несколько лизосом*, высвобождающих *кислые гидролазы* (рис. 2–12). Таким образом, внутри клетки формируется *пищеварительная вакуоль*. Гидролазы внутри вакуоли начинают расщеплять белки, углеводы, липиды и другие вещества. Продуктами расщепления являются небольшие по размерам молекулы, которые способны к диффузии из вакуоли в цитоплазму. К ним относят аминокислоты, глюкозу, фосфаты и т.п. Пищеварительные вакуоли, содержащие непереваренные остатки, называют *остаточными тельцами*. В большинстве случаев они выделяются из клетки путем *экзоцитоза* — процесса, противоположного эндоцитозу.

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

Обратное развитие тканей и аутолиз клеток. Ткани организма часто претерпевают обратное развитие и уменьшаются в размерах. Например, подобное происходит с маткой после родов, молочными железами по окончании лактации, скелетными мышцами в результате длительного бездействия. Процесс обратного развития во многом определяется лизосомами. Пока не ясно, почему снижение деятельности тканей вызывает повышение активности лизосом.

Другой особой функцией лизосом является уничтожение пораженных клеток или разрушение их поврежденных частей. Повреждение клетки, вызванное действием тепла, холода, механических и химических факторов, приводит к

нарушению целостности лизосом. Высвободившиеся из них гидролазы сразу начинают взаимодействовать с окружающими органическими веществами. Если повреждение небольшое, данная часть клетки разрушается и впоследствии клетка восстанавливается. Тяжелые повреждения приводят к самопереариванию целой клетки. Данный процесс называют *аутолизом*. Восстановление погибшей структуры происходит за счет митотического деления соседних клеток.

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

Синтез и образование структур клетки с помощью эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи

Особые функции эндоплазматического ретикулума

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

Бóльшая часть синтетических процессов происходит в эндоплазматическом ретикулуме. Сформированные здесь вещества направляются в аппарат Гольджи, где они перед выходом в цитоплазму подвергаются дальнейшей обработке. Вначале следует остановиться на веществах, которые синтезируются в отдельных областях ретикулума и аппарата Гольджи.

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

Синтез липидов в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Эндоплазматический ретикулум способен к синтезу липидов, особенно фосфолипидов и холестерола. Они быстро растворяются в мембранном бислое, что способствует дальнейшему разрастанию структур ретикулума, в основном гладкого.

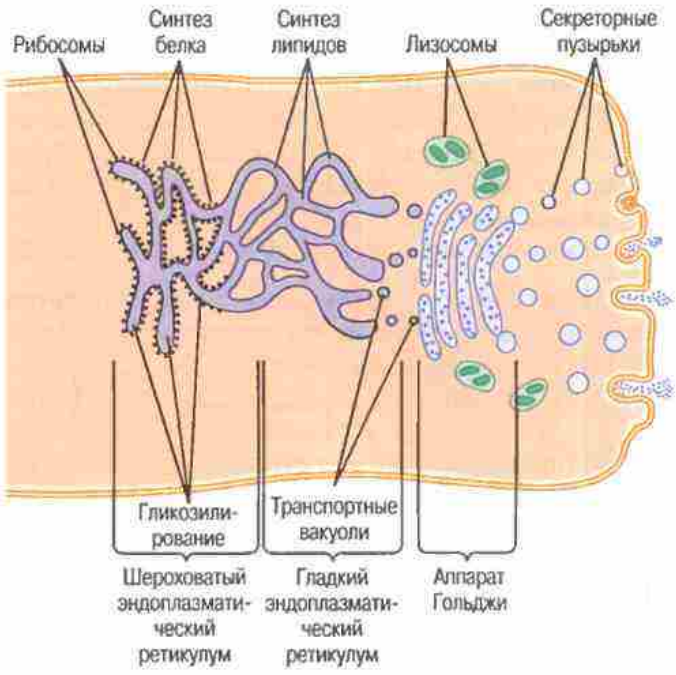


Рис. 2–13

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

Небольшие пузырьки, называемые *транспортными*, или *ЭР-вакуолями*, постоянно отделяются от мембран гладкого ретикулума, предотвращая таким образом его избыточный рост. Бóльшая часть этих транспортных вакуолей затем быстро направляется в аппарат Гольджи.

Другие функции эндоплазматического ретикулума. Эндоплазматический ретикулум, особенно гладкий, обладает и другими важными функциями.

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

Особые функции аппарата Гольджи

Синтетическая функция аппарата Гольджи. Важной функцией аппарата Гольджи является дополнительная обработка веществ, синтезированных в эндоплазматическом ретикулуме. Аппарат Гольджи также способен к синтезу некоторых углеводов, которые не могут синтезироваться в ретикулуме, особенно полисахаридов, соединенных с молекулой белка. Наиболее важными из них являются *гиалуроновая кислота* и *хондроитинсульфат*.

Эти вещества имеют очень важное значение: (1) являются основными компонентами протеогликанов, содержащихся в слизи и других секретах экзокринных желез; (2) входят в состав *межклеточного вещества*, которое заполняет пространство между клетками и коллагеновыми волокнами; (3) являются главными компонентами органического матрикса хрящей и костей.

Переработка веществ эндоплазматического ретикулума в аппарате Гольджи. Образование секреторных пузырьков. Общая схема, приведенная на рис. 2–13, отражает главные функции эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи. Образующиеся в эндоплазматическом ретикулуме вещества, особенно белки, переносятся по его канальцам в направлении гладкого отдела ретикулума, который непосредственно примыкает к аппарату Гольджи. С помощью мелких *транспортных вакуолей*, постоянно образующихся путем отщепления мембран гладкого ретикулума, эти вещества (белки и другие продукты) переносятся в *самые глубокие слои* аппарата Гольджи.

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

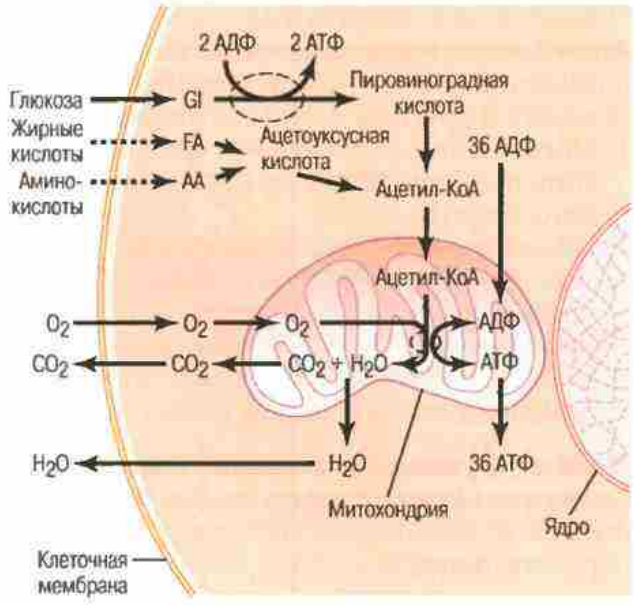


Рис. 2–14

Схема образования аденозинтрифосфата в клетке, показывающая ключевую роль митохондрий в этом процессе. Gl – глюкоза; FA – жирные кислоты; AA – аминокислота

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

Типы везикул, формируемых аппаратом Гольджи: секреторные пузырьки и лизосомы. В клетке с высокой секреторной активностью аппарат Гольджи производит преимущественно *секреторные пузырьки*, содержащие белковый секрет, который выделяется через мембрану наружу. Эти пузырьки вначале путем диффузии достигают наружной мембраны, затем сливаются с ней, опорожняя содержимое наружу с помощью процесса, называемого *экзоцитозом*. В большинстве случаев экзоцитоз начинается с поступления в клетку ионов кальция. Кальций, взаимодействуя с мембраной пузырька посредством пока неизвестного механизма, приводит к их слиянию с мембраной клетки и экзоцитозу с образованием «окна» в мембране и изгнанием содержимого наружу.

Некоторые пузырьки, однако, предназначены для использования в клетке.

Использование внутриклеточных пузырьков для восполнения мембранных структур клетки. Некоторые пузырьки, образовавшиеся из мембраны аппарата Гольджи, сливаются с мембраной клетки или внутриклеточных структур, включая митохондрии или ретикулум, и постоянно пополняют убывающий запас мембран путем увеличения их площади. Потеря мембран обычно происходит при формировании фагоцитарных или пиноцитозных пузырьков.

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

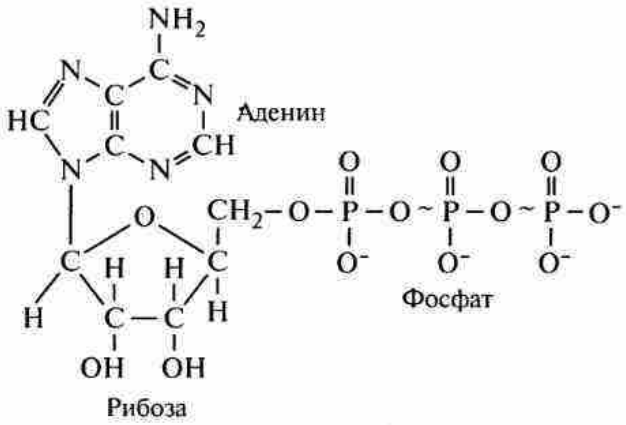
Извлечение энергии из питательных веществ. Роль митохондрий

Основным источником энергии для клетки являются питательные вещества: углеводы, жиры и белки, которые окисляются с помощью кислорода. Практически все углеводы, прежде чем достичь клеток организма, благодаря работе желудочно-кишечного тракта и печени превращаются в *глюкозу*. Наряду с углеводами расщепляются

также белки — до *аминокислот* и липиды — до *жирных кислот*. Процессы потребления клеткой кислорода и питательных веществ отражены на рис. 2–14. В клетке питательные вещества окисляются под действием кислорода и при участии ферментов, контролирующих реакции высвобождения энергии и ее утилизацию. Подробно процессы пищеварения и обмена веществ изложены в главах 62–72.

Почти все окислительные реакции происходят в митохондриях, а высвобождаемая энергия запасается в виде макроэргического соединения — *АТФ*. В дальнейшем для обеспечения внутриклеточных метаболических процессов энергией используется именно АТФ, а не питательные вещества.

Функциональные характеристики АТФ



Аденозинтрифосфат

Молекула АТФ содержит: (1) азотистое основание *аденин*; (2) пентозный углевод *рибозу*; (3) три остатка *фосфорной кислоты*. Два последних фосфата соединены друг с другом и с остальной частью молекулы *макроэргическими фосфатными связями*, обозначенными на формуле АТФ символом ~. При соблюдении характерных для организма *физических и химических условий* энергия каждой такой связи составляет 12000 калорий на 1 моль АТФ, что во много раз превышает энергию обычной химической связи, поэтому фосфатные связи и называют *макроэргическими*. Более того, эти связи легко разрушаются, обеспечивая внутриклеточные процессы энергией сразу, как только в этом возникает необходимость.

При высвобождении энергии АТФ отдает фосфатную группу и превращается в *аденозиндифосфат*. Выделившаяся энергия используется практически для всех клеточных процессов, например в реакциях биосинтеза и при мышечном сокращении.

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

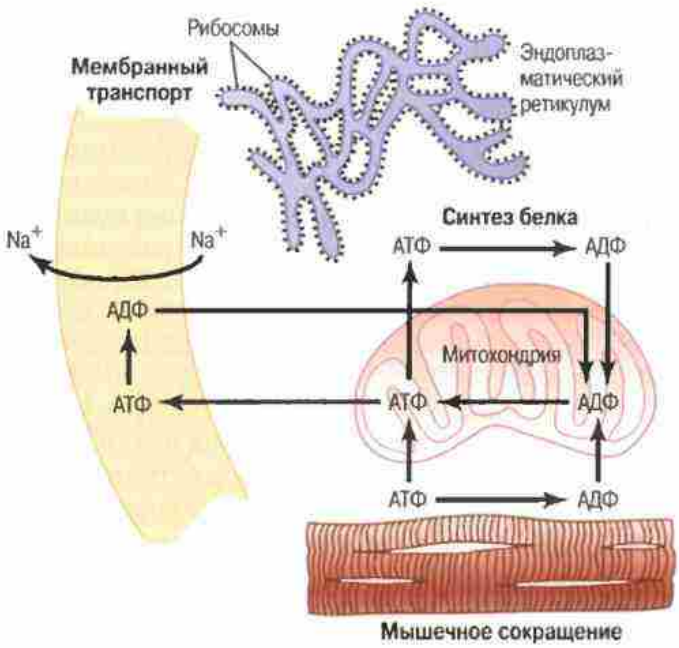


Рис. 2–15

Использование аденозинтрифосфата митохондрий для реализации трех важных функций клетки: мембранного транспорта, синтеза белка и мышечного сокращения

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

Синтез АТФ на 95% осуществляется в митохондриях. Пировиноградная кислота, жирные кислоты и аминокислоты, образующиеся соответственно из углеводов, жиров и белков, в матриксе митохондрий в итоге превращаются в соединение под названием «*ацетил-КоА*». Это соединение, в свою очередь, вступает в серию ферментативных реакций под общим названием «*цикл трикарбоновых кислот*», или «*цикл Кребса*», чтобы отдать свою энергию. Эти реакции, имеющие очень важное значение, подробно рассмотрены в главе 67.

В цикле трикарбоновых кислот ацетил-КоА расщепляется до *атомов водорода* и молекул *углекислого газа*. Углекислый газ удаляется из митохондрий, затем — из клетки путем диффузии и выводится из организма через легкие.

Атомы водорода химически очень активны и поэтому сразу вступают в реакцию с кислоро-

дом, диффундирующим в митохондрии. Большое количество энергии, выделяющейся в этой реакции, используется для превращения множества молекул АДФ в АТФ. Эти реакции достаточно сложны и требуют участия огромного числа ферментов, входящих в состав *крист* митохондрий. На начальном этапе от атома водорода отщепляется электрон, и атом превращается в ион водорода. Процесс заканчивается присоединением ионов водорода к кислороду. В результате этой реакции образуются вода и большое количество энергии, необходимой для работы *АТФ-синтетазы* — крупного глобулярного белка, выступающего в виде бугорков на поверхности крист митохондрий. Под действием этого фермента, использующего энергию ионов водорода, АДФ превращается в АТФ. Новые молекулы АТФ направляются из митохондрий ко всем отделам клетки, включая ядро, где энергия этого соединения используется для обеспечения самых разных функций.

Данный процесс синтеза АТФ в целом называют *хемиосмотическим механизмом* образования АТФ. Подробное описание физических и химических особенностей этого механизма приводится в главе 67, а роль АТФ в обменных процессах обсуждается в главах 67–71.

Использование АТФ в клетке. Энергия АТФ используется клеткой для выполнения трех важнейших функций: (1) *транспорта* веществ через многочисленные мембраны клетки; (2) *синтеза веществ* в разных участках клетки; (3) *механической работы.* На рис. 2–15 приведены примеры использования АТФ для: (1) энергообеспечения транспорта ионов натрия через клеточную мембрану; (2) активации синтеза белка на рибосомах; (3) энергообеспечения процесса мышечного сокращения.

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

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

Выполнение механической работы также требует затрат АТФ. В главе 6 указано, что на каждое сокращение мышечной клетки расходуется большое количество энергии АТФ. Остальным клеткам свойственны другие виды механической работы, например *движение ресничек* или *амебоидные движения*, которые рассматриваются в этой главе далее. Энергия, необходимая для разных видов механической работы, поступает из одного источника — АТФ.

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

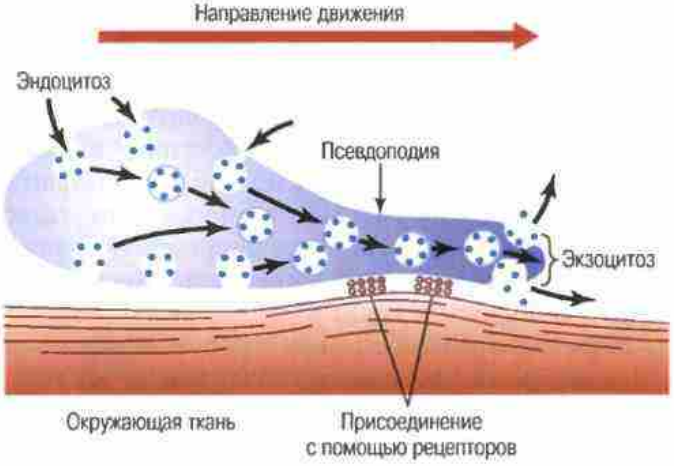


Рис. 2–16

Амебоидное движение клетки

Движения клеток

Важнейшим видом движений, совершаемых клетками, является движение при сокращении мышц (скелетной, сердечной и гладкой), на которые в целом приходится около половины массы тела. Функции мышечных клеток обсуждаются в главах 6–9. Остальным клеткам присущи другие виды двигательной активности, главным образом *амебоидное движение* и *движение ресничек.*

Амебоидное движение

Амебоидное движение — это движение целой клетки относительно ее окружения, например миграция лейкоцита через толщу тканей. Свое

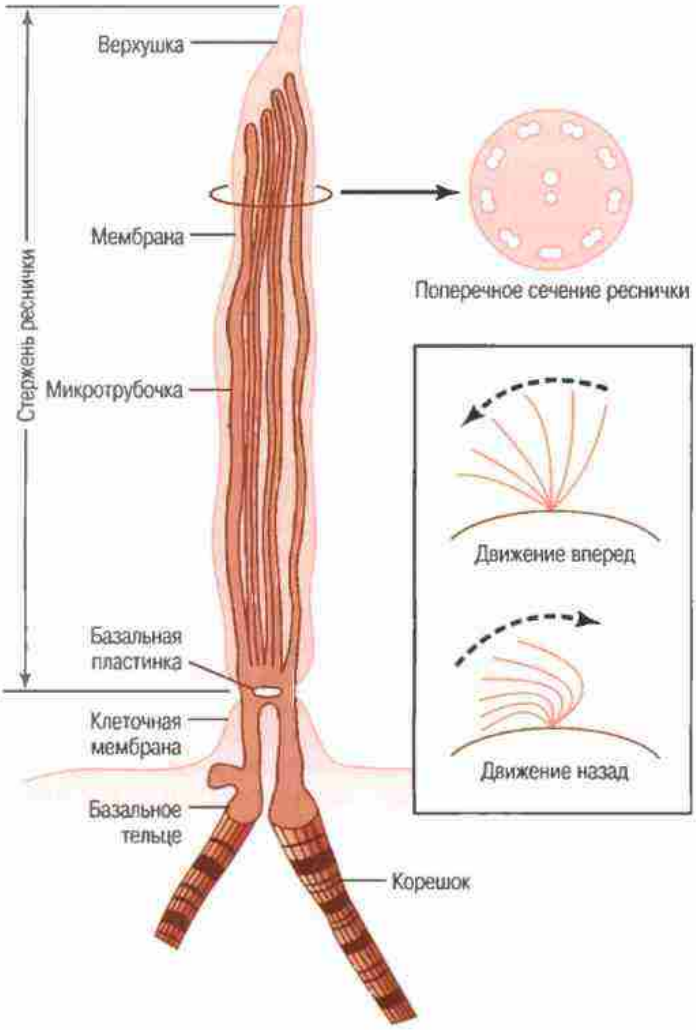


Рис. 2–17

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

название оно получило вследствие схожести с движениями простейшего организма амебы.

Амебоидные движения, как правило, начинаются с образования с одной стороны клетки выпячивания в виде ножки — *псевдоподии*. Псевдоподия вытягивается на значительное расстояние, находит точку опоры в новом месте, подтягивая затем оставшуюся часть (тело) клетки. Этот процесс показан на рис. 2–16, где изображена удлиненная клетка с псевдоподией справа; мембрана правой половины клетки постоянно движется вперед, вслед за ней движется левая половина клетки.

Механизм амебоидного движения. Схема, приведенная на рис. 2–16, отражает общий принцип амебоидного движения. Оно основано на постоянном формировании мембраны в передней части псевдоподии с одновременным ее поглощением в центральной и задней частях клетки. Кроме того, чтобы клетка продвигалась вперед, необходимо закрепление псевдоподии на окружающих тканях для ее фиксации в этом положении с последующим продвижением остальной части клетки вперед путем подтягивания к точке прикрепления. Фиксация обусловлена *рецепторными белками*, выстилающими дно секреторных пузырьков, которые выделяются посредством экзоцитоза. Когда эти пузырьки попадают в псевдоподию, их внутренняя поверхность с выступающими рецепторами выворачивается наружу, в результате эти рецепторы связываются с лигандами окружающих тканей.

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

Еще один фактор, способствующий движению, — энергия, необходимая для перемещения тела клетки по направлению к псевдоподии. Дело в том, что цитоплазма любой клетки содержит то или иное количество (от умеренного до большого) белка *актина*. Бóльшая часть его молекул существует в виде мономеров и не создает движущей силы, однако при полимеризации они формируют из филаментов сеть. Размеры данной сети могут уменьшаться при присоединении к актину белка *миозина* и использовании энергии АТФ. Этот процесс происходит при движении клетки в ее растущей псевдоподии, где молекулы актина организуются в сеть. Сокращение актиновой сети происходит также в эктоплазме других областей клетки, имеющих сформированную сеть актиновых нитей непосредственно под клеточной мембраной.

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

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

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

Движение ресничек

Второй вид двигательной активности клетки — *движение ресничек*, которое напоминает движение кнута. Клетки, способные к этому типу движения, имеются только в слизистой верхних дыхательных путей и маточных (фаллопиевых) труб. Движение ресничек в носовых ходах и нижних отделах дыхательных путей способствует продвижению поверхностного слоя слизи по направлению к глотке со скоростью 1 см/мин и очищению дыхательных путей от захваченных слизью частиц. Колебания ресничек в маточных трубах вызывают медленное движение жидкости внутри просвета канальцев, направляя ее в полость матки и способствуя таким образом перемещению плодного яйца из яичника в матку.

На рис. 2–17 видно, что ресничка представляет собой прямой или плавно изогнутый заостренный волосок, возвышающийся над поверхностью клетки на 2–4 мкм. Одна клетка может содержать множество ресничек; например, клетка эпителия верхних дыхательных путей содержит около 200 ресничек. Снаружи ресничка представляет собой продолжение мембраны. Поддерживающая конструкция внутри реснички представлена 11 микротрубочками, 9 из которых сдвоены и располагаются по периферии, а 2 одиночные находятся в центре, как это видно на поперечном срезе (рис. 2–17). Микротрубочки являются отростками *базального тельца* реснички — структуры, расположенной непосредственно под мембраной.

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

На врезке рис. 2–17 показаны движения реснички. Ресничка совершает резкие и быстрые бьющие движения с частотой 10–20 уд/сек, изгибаясь кпереди под острым углом по отношению к поверхности клетки, и затем медленно возвращается в прежнее положение. Биения ресничек перемещают жидкость, окружающую клетку, вперед. Медленный возврат реснички назад практически не влияет на ток слоя жидкости, в результате она всегда течет в направлении быстрого движения ресничек. Большое количество ресничек на поверхности реснитчатых клеток и их ориентирование в одном направлении способствуют эффективному движению жидкости.

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

На основании этих данных установлено, что в результате взаимодействия АТФ-азы динеина с АТФ высвобождается энергия, которая поглощается молекулами динеина. Это способствует быстрому «скольжению» головок одной сдвоенной микротрубочки вдоль соседней сдвоенной микротрубочки. Таким образом, если передняя микротрубочка будет двигаться, а задняя останется на месте, то ресничка изогнется.

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

Литература

Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular Biology of the Cell. New York: Garland Science, 2002.

Bonifacino J.S., Glick B.S. The mechanisms of vesicle budding and fusion. Cell 116:153, 2004.

Calakos N., Scheller R.H. Synaptic vesicle biogenesis, docking, and fusion: a molecular description. Physiol Rev 76:1, 1996.

Danial N.N., Korsmeyer S.J. Cell death: critical control points. Cell 116:205, 2004.

Deutsch C. The birth of a channel. Neuron 40:265, 2003.

Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 82:47, 2002.

Duchen M.R. Roles of mitochondria in health and disease. Diabetes 53 (Suppl 1):S96, 2004.

Edidin M. Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers. Nat Rev Mol Cell Biol 4:414, 2003.

Gerbi S.A., Borovjagin A.V., Lange T.S. The nucleolus: a site of ribonucleoprotein maturation. Curr Opin Cell Biol 15:318, 2003.

Hamill O.P., Martinac B. Molecular basis of mechanotransduction in living cells. Physiol Rev 81:685, 2001.

Lange K. Role of microvillar cell surfaces in the regulation of glucose uptake and organization of energy metabolism. Am J Physiol Cell Physiol 282:C1, 2002.

Mattaj I.W. Sorting out the nuclear envelope from the endoplasmic reticulum. Nat Rev Mol Cell Biol 5:65, 2004.

Maxfield F.R., McGraw T.E. Endocytic recycling. Nat Rev Mol Cell Biol 5:121, 2004.

Mazzanti M., Bustamante J.O., Oberleithner H. Electrical dimension of the nuclear envelope. Physiol Rev 81:1, 2001.

Perrios M. Nuclear Structure and Function. San Diego: Academic Press, 1998.

Ridley A.J., Schwartz M.A., Burridge K. et al. Cell migration: integrating signals from front to back. Science 302:1704, 2003.

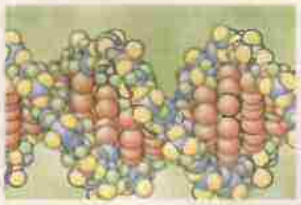
Scholey J.M. Intraflagellar transport. Annu Rev Cell Dev Biol 19:423, 2003.

Schwab A. Function and spatial distribution of ion channels and transporters in cell migration. Am J Physiol Renal Physiol 280:F739, 2001.

Vereb G., Szollosi J., Matko J. et al. Dynamic, yet structured: the cell membrane three decades after the Singer-Nicolson model. Proc Natl Acad Sci USA 100:8053, 2003.

ГЛАВА 3

Генетический контроль синтеза белка, клеточных функций и деления клеток



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

Общая схема генетического контроля клеточных функций приведена на рис. 3–1. Каждый ген представляет собой фрагмент *дезоксирибонуклеиновой кислоты*, на основе которого синтезируется другая кислота — *рибонуклеиновая*. Молекулы РНК распределяются по разным отделам клетки и отвечают за синтез конкретных белков. Каждая клетка содержит более 30000 генов, поэтому разнообразие клеточных белков теоретически должно быть достаточно большим.

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

Гены в клеточном ядре

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

Основные структурные элементы ДНК. На рис. 3–3 приведены основные структуры, формирующие молекулу ДНК. Они включают: (1) *фосфорную кислоту*; (2) моносахарид *дезоксирибозу*; (3) четыре азотистых *основания* — два пуриновых (*аденин* и *гуанин*) и два пиримидиновых (*тимин* и *цитозин*). Фосфорная кислота и дезоксирибоза формируют каркас молекулы ДНК, представляющий собой две спиральные цепи, скрепленные расположенными между ними азотистыми основаниями (см. рис. 3–6).

Нуклеотиды. На первом этапе синтеза ДНК 1 молекула фосфорной кислоты соединяется с 1 молекулой дезоксирибозы и 1 азотистым основанием. В результате этой реакции образуются 4 разных нуклеотида — *дезоксиаденозинмонофосфат*, *дезокситимидинмонофосфат*, *дезоксигуанозинмонофосфат* и *дезоксицитидинмонофосфат*, каждый из которых содержит соответствующее азотистое основание. На рис. 3–4 приведена структура дезоксиаденозинмонофосфата, а на рис. 3–5 — символи-

Рис. 3–1

Общая схема генетической регуляции клеточных функций

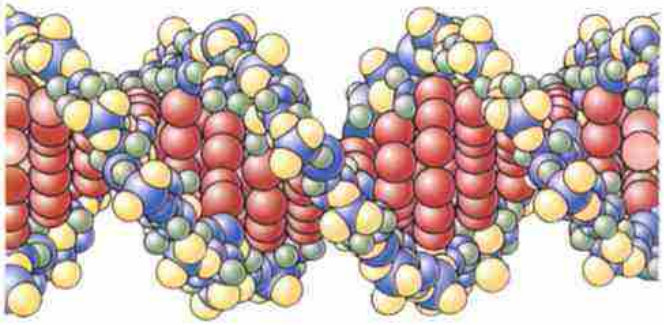


Рис. 3–2

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

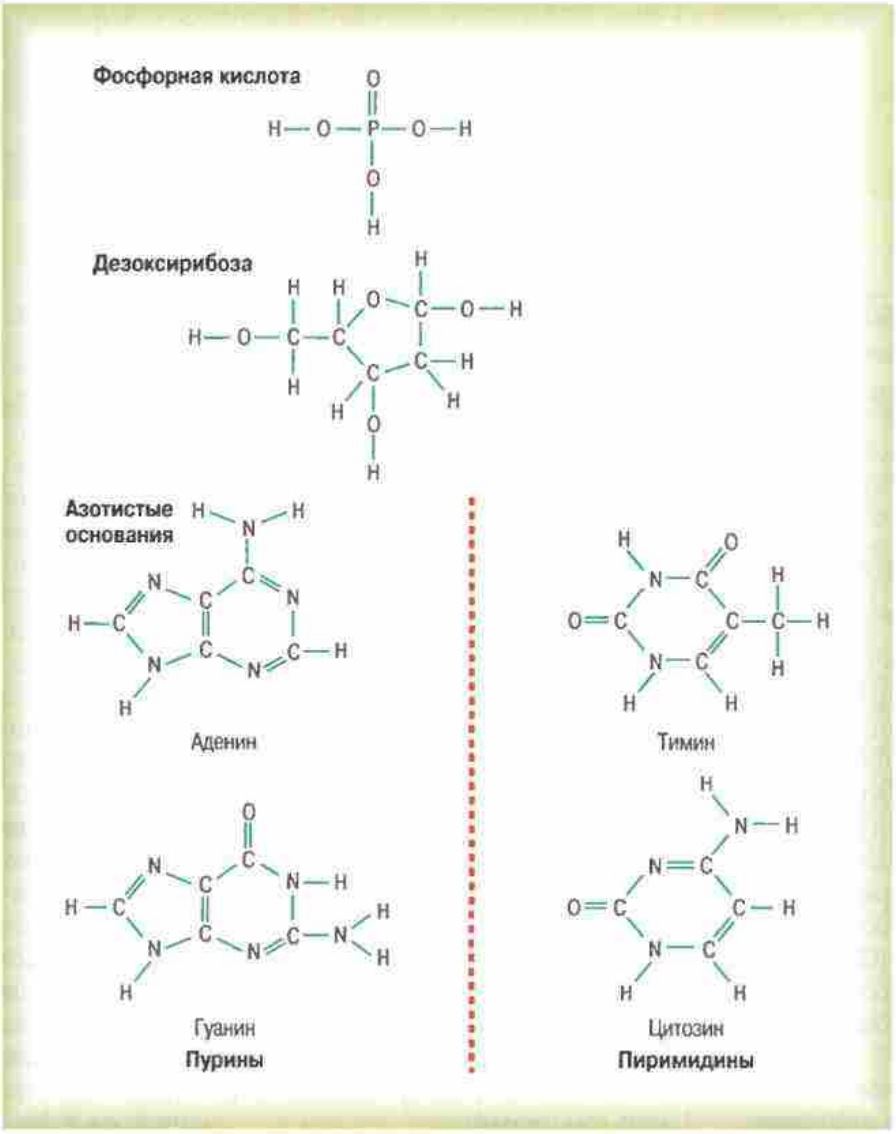


Рис. 3–3

Основные структурные элементы ДНК

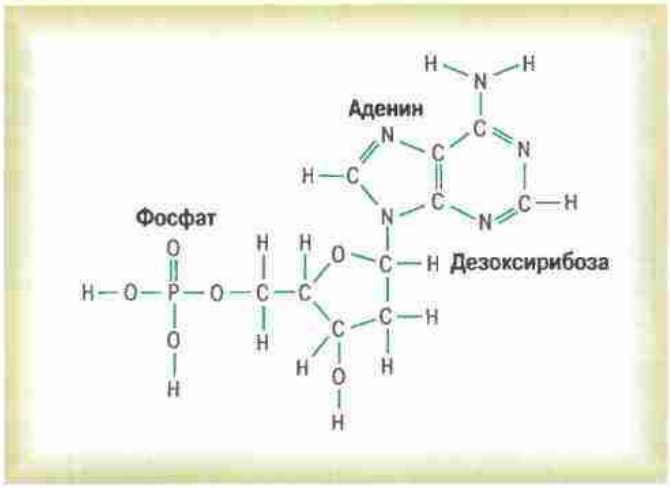


Рис. 3–4

Дезоксиаденозинмонофосфат, один из нуклеотидов, составляющих ДНК

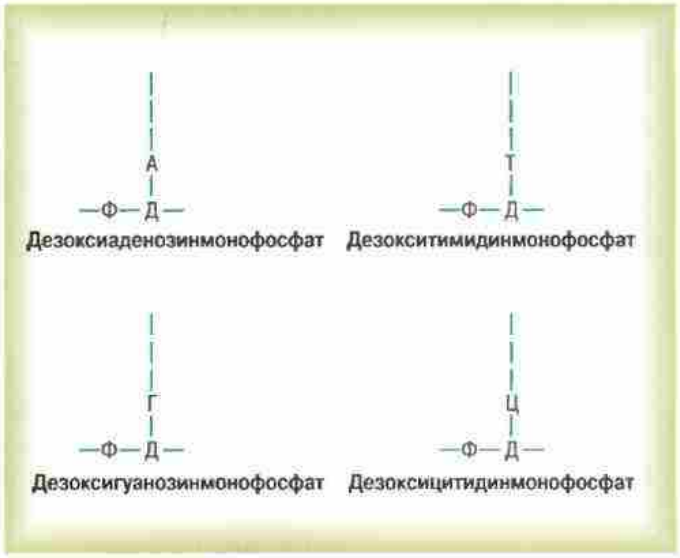


Рис. 3–5

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

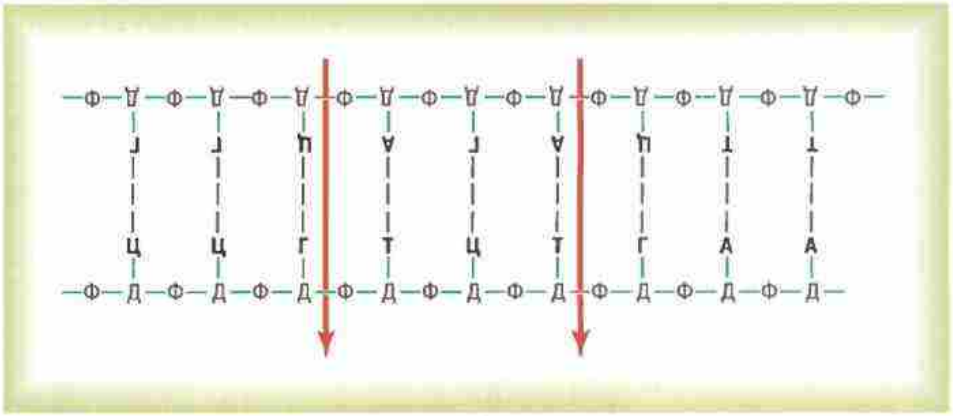


Рис. 3–6

Схема расположения дезоксирибонуклеотидов в двойной цепи ДНК

ческое обозначение четырех нуклеотидов, составляющих молекулу ДНК.

Образование двух цепей ДНК. На рис. 3–6 показано, что нуклеотиды, связываясь друг с другом, образуют две цепи ДНК. Слабые связи, изображенные в виде пунктирных поперечных линий, соединяют цепи ДНК вместе. На рисунке видно, что каркас цепи ДНК состоит из чередующихся остатков фосфорной кислоты и дезоксирибозы, к которой сбоку присоединяются пуриновые и пиримидиновые основания. Слабые *водородные связи* (пунктирные линии) между пуриновыми и пиримидиновыми основаниями соединяют две цепи ДНК друг с другом. Здесь важно отметить следующее.

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

В качестве примера на рис. 3–6 показана последовательность комплементарных пар нуклеотидов: ЦГ, ЦГ, ГЦ, ТА, ЦГ, ТА, ГЦ, АТ, АТ. Водородные связи очень слабые, поэтому две цепи ДНК могут с легкостью отделяться одна от другой, что многократно повторяется в процессе функционирования ДНК в клетке.

Если мы захотим придать молекуле ДНК, изображенной на рис. 3–6, ее истинную форму, нам достаточно взяться за оба ее конца и свернуть в спираль. Как видно на рис. 3–2, на каждый полный виток спирали ДНК приходится десять пар нуклеотидов.

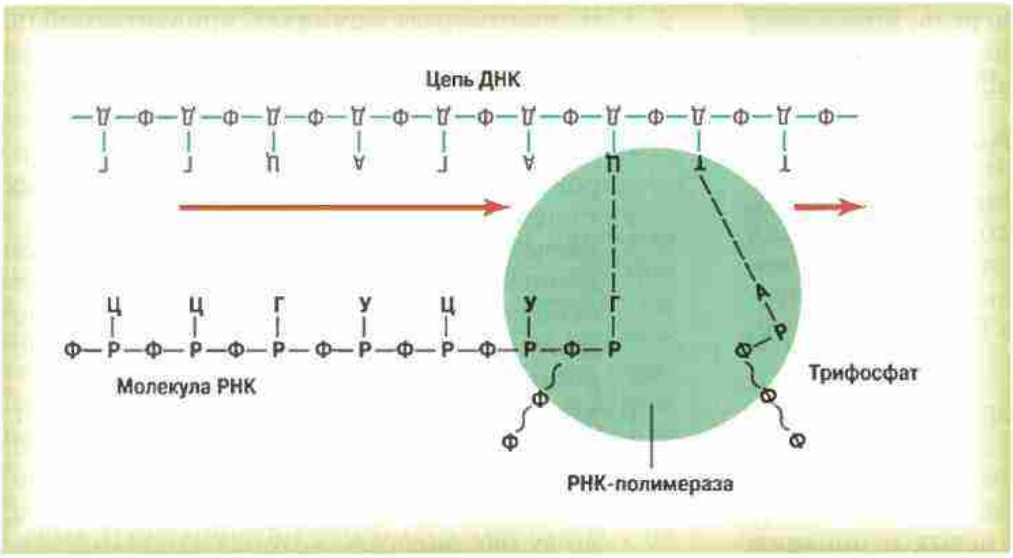


Рис. 3–7

Прикрепление рибонуклеотида к цепи ДНК при сборке РНК, являющейся переносчиком генетического кода от генов в цитоплазму. Фермент РНК-полимераза двигается вдоль цепи ДНК и обеспечивает сборку РНК

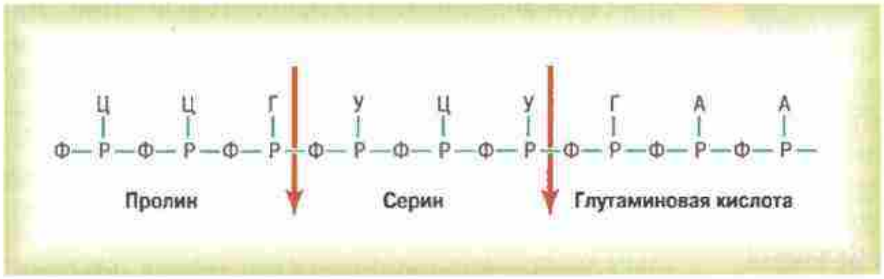


Рис. 3–8

Фрагмент молекулы РНК, содержащий три кодона – ЦЦГ, УЦУ и ГАА, которые обеспечивают прикрепление трех аминокислот – пролина, серина и глутаминовой кислоты соответственно к растущей молекуле белка

Генетический код

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

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

Транскрипция — перенос генетического кода из ядра с ДНК в цитоплазму на РНК

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

Синтез РНК

Для синтеза РНК необходимо, чтобы две цепи ДНК на какое-то время разошлись, причем только одна из этих цепей будет использоваться в качестве матрицы для синтеза РНК. На основе каждого триплета ДНК образуется *комплементарный* триплет (*кодон*) РНК, последова-

тельность которых, в свою очередь, определяет последовательность аминокислот в молекуле белка, синтезируемой в цитоплазме.

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

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

Активация нуклеотидов РНК. На следующей стадии синтеза РНК происходит активация ее нуклеотидов под действием фермента *РНК-полимеразы*. Этот процесс заключается в присоединении к каждому нуклеотиду двух дополнительных фосфатных группировок с образованием трифосфата. На рис. 3–7 показаны два таких нуклеотида (крайние справа), присоединяющиеся к синтезируемой молекуле РНК. Два фосфата присоединяются к нуклеотиду за счет образования *макроэргических фосфатных связей* с использованием энергии АТФ.

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

Транскрипция — сборка цепи РНК из нуклеотидов на матрице ДНК

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

1. На цепи ДНК в самом начале каждого гена лежит нуклеотидная последовательность, называемая *промоутером*. Фермент РНК-полимераза несет участки распознавания и комплементарного связывания с промоутером. Связывание данного фермента с этим участком необходимо для запуска сборки молекулы РНК.
2. После связывания с промоутером РНК-полимераза расплетает спираль ДНК на участке, занимающем примерно два витка, что приводит к расхождению цепей ДНК на этом участке.
3. РНК-полимераза начинает продвигаться по цепи ДНК, вызывая временное расплетание и расхождение двух ее цепей. По мере этого движения на каждой его стадии к концу растущей цепи РНК добавляется новый активированный нуклеотид. Этот процесс проходит следующим образом:
   а) вначале между азотистым основанием концевого нуклеотида ДНК и азотистым основанием нуклеотида РНК, поступающего из кариоплазмы, образуется водородная связь;
   б) затем РНК-полимераза последовательно отщепляет по два фосфата от каждого нуклеотида РНК, высвобождая при разрыве макроэргических фосфатных связей большое количество энергии, которая сразу идет на образование ковалентной связи между оставшимся фосфатом нуклеотида РНК и концевой рибозой растущей цепи РНК;
   в) когда РНК-полимераза доходит по цепи ДНК до конца гена, она вступает во взаимодействие с последовательностью нуклеотидов, которую называют *терминирующей последовательностью*; в результате этого взаимодействия РНК-полимераза и новосинтезированная молекула РНК отрываются от цепи ДНК. После этого РНК-полимераза может вновь использоваться для синтеза новых молекул РНК;
   г) слабые водородные связи между новосинтезированной молекулой РНК и матрицей ДНК рвутся, а связь между комплементарными цепями ДНК восстанавливается, поскольку сродство между ними выше, чем между ДНК и РНК. Таким образом, цепь РНК отделяется от ДНК, оставаясь пока в кариоплазме.

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

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

Три типа РНК. Существуют три типа РНК, каждый из которых выполняет свою особую роль в синтезе белка.

1. *Матричная РНК* переносит генетический код из ядра в цитоплазму, определяя таким образом синтез разнообразных белков.
2. *Транспортная РНК* переносит активированные аминокислоты к рибосомам для синтеза полипептидных молекул.

3. *Рибосомная РНК* в комплексе примерно с 75 разными белками формирует *рибосомы* — клеточные органеллы, на которых происходит сборка полипептидных молекул.

Кодоны матричной РНК

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

Кодоны РНК для разных аминокислот. В табл. 3–1 приведены кодоны РНК для 20 аминокислот, составляющих белковые молекулы. В таблице видно, что большинство аминокислот закодированы не одним, а несколькими кодонами и что один кодон запускает синтез полипептидной молекулы (*инициирующий кодон*,), а три других — останавливают (*терминирующий кодон*).

Табл. 3–1

Кодоны РНК для запуска и остановки синтеза аминокислот

Аминокислоты	Кодоны РНК					
Аланин	ГЦУ	ГЦЦ	ГЦА	ГЦГ		
Аргинин	ЦГУ	ЦГЦ	ЦГА	ЦГГ	АГА	АГГ
Аспарагин	ААУ	ААЦ				
Аспарагиновая кислота	ГАУ	ГАЦ				
Цистеин	УГУ	УГЦ				
Глутаминовая кислота	ГАА	ГАГ				
Глутамин	ЦАА	ЦАГ				
Глицин	ГГУ	ГГЦ	ГГА	ГГГ		
Гистидин	ЦАУ	ЦАЦ				
Изолейцин	АУУ	АУЦ	АУА			
Лейцин	ЦУУ	ЦУЦ	ЦУА	ЦУГ	УУА	УУГ
Лизин	ААА	ААГ				
Метионин	АУГ					
Фенилаланин	УУУ	УУЦ				
Пролин	ЦЦУ	ЦЦЦ	ЦЦА	ЦЦГ		
Серин	УЦУ	УЦЦ	УЦА	УЦГ	АГЦ	АГУ
Треонин	АЦУ	АЦЦ	АЦА	АЦГ		
Триптофан	УГГ					
Тирозин	УАУ	УАЦ				
Валин	ГУУ	ГУЦ	ГУА	ГУГ		
Запуск (ИК)	АУГ					
Остановка (ТК)	УАА	УАГ	УГА			

Примечание: ИК — инициирующий кодон, ТК — терминирующий кодон.

Антикодоны транспортной РНК

Еще один тип РНК, играющий важнейшую роль в синтезе белка, называют *транспортной РНК*, поскольку он транспортирует аминокислоты к строящейся молекуле белка. Каждая транспортная РНК специфически связывается только с одной из 20 аминокислот, составляющих белковые молекулы. Транспортные РНК действуют как *переносчики* специфических аминокислот, доставляя их к рибосомам, на которых происходит сборка полипептидных молекул. Каждая специфическая транспортная РНК распознает «свой» кодон матричной РНК, прикрепившейся к рибосоме (см. далее), и доставляет соответствующую аминокислоту на соответствующую позицию в синтезируемой полипептидной цепи.

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

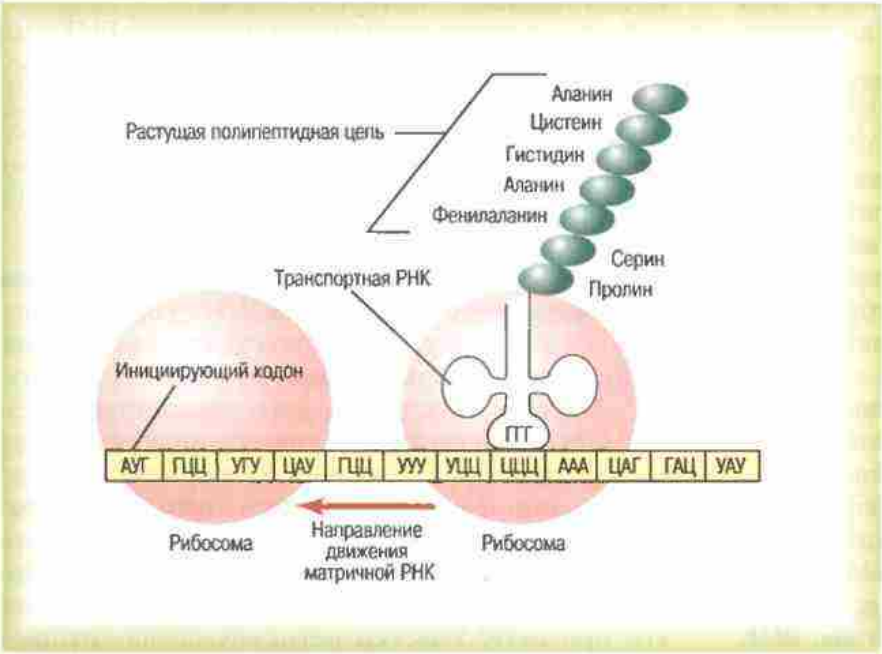


Рис. 3–9

Движение молекулы матричной РНК по двум рибосомам. В момент прохождения кодона по поверхности рибосомы соответствующая аминокислота прикрепляется к растущей полипептидной цепи (показана около правой рибосомы). Транспортные РНК доставляют аминокислоты к растущей полипептидной цепи

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

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

Рибосомная РНК

Третий тип РНК — это рибосомная РНК, из которой примерно на 60% состоит *рибосома.* Оставшуюся часть рибосомы составляют около 75 структурных белков и ферментов, необходимых для синтеза белка.

Рибосомы — цитоплазматические органеллы, на которых происходит синтез белка. Рибосомы могут функционировать только в комплексе с двумя другими типами РНК — *транспортной РНК,* доставляющей аминокислоты к строящейся молекуле белка, и *матричной РНК,* служащей источником информации, необходимой для сборки заданной последовательности аминокислот.

Таким образом, рибосому можно сравнить с мастерской по производству белковых молекул.

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

Сформировавшиеся рибосомы накапливаются в *ядрышках* — специализированных структурах ядра, связанных с хромосомами. Если клетка синтезирует много белка, в ней образуется большое количество рибосомной РНК, поэтому ядрышки в этой клетке крупные. Напротив, в клетках, синтезирующих мало белка, ядрышки бывают даже не видны. Рибосомная РНК в ядрышках связывается с рибосомными белками с образованием глобулярных частиц, представляющих собой отдельные субъединицы рибосомы. Эти субъединицы отделяются от ядрышка, выходят из ядра через поры ядерной мембраны и распределяются почти по всей цитоплазме. Попав в цитоплазму, субъединицы собираются в зрелую функционирующую рибосому. Зрелых рибосом в ядре нет, поэтому синтез белка осуществляется только в цитоплазме клетки.

Синтез белка на рибосомах. Трансляция

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

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

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

Рибосомы в большом количестве связываются с мембраной эндоплазматического ретикулума. Как упоминалось в главе 2, множество рибосом прикрепляются к поверхности эндоплазматического ретикулума. Это обусловлено тем, что начальные отрезки синтезируемых белковых молекул несут аминокислотные последовательности, быстро связывающиеся со специфическими рецепторами на мембране ретикулума, благодаря чему эти молекулы белка проходят через мембрану эндоплазматического ретикулума и оказываются в его просвете. Участки ретикулума, на которых

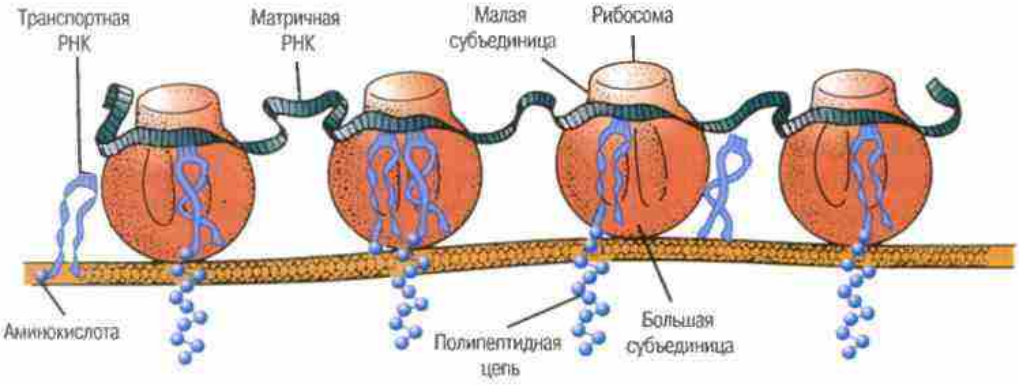


Рис. 3–10

Общий вид рибосом и их функциональная связь с матричной РНК, транспортной РНК и эндоплазматическим ретикулумом во время синтеза белка (предоставлено Don W. Fawcett, Montana)

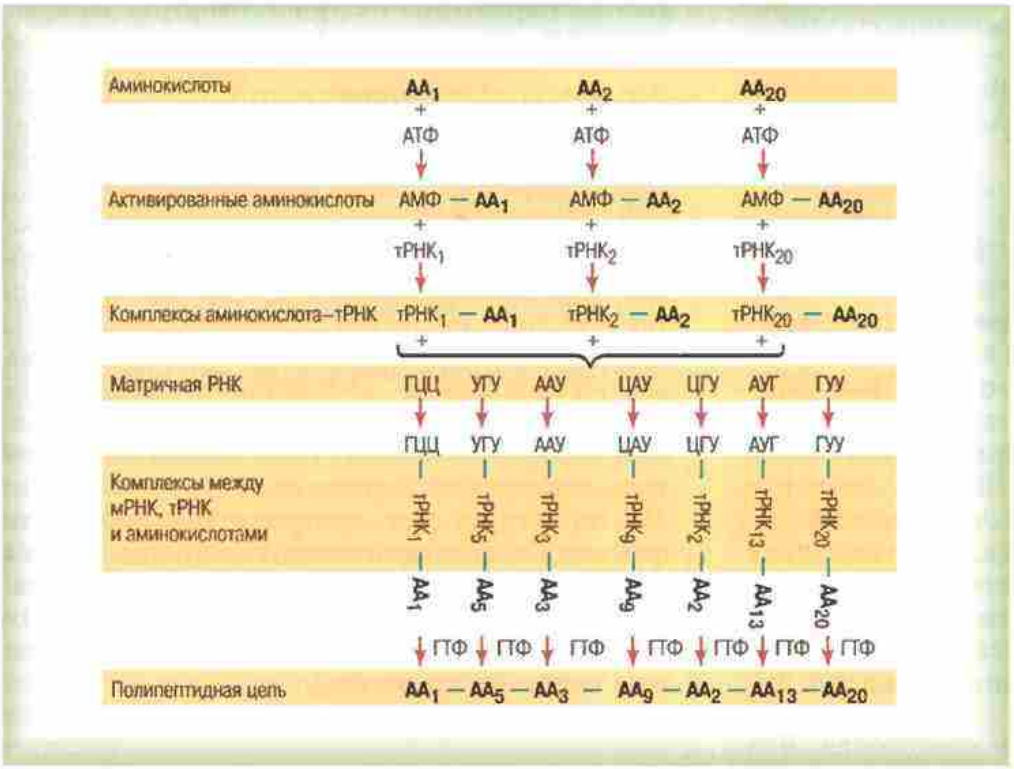


Рис. 3–11

Основные реакции синтеза белка

идет синтез и транспортировка молекул белка через мембрану, имеют зернистую поверхность.

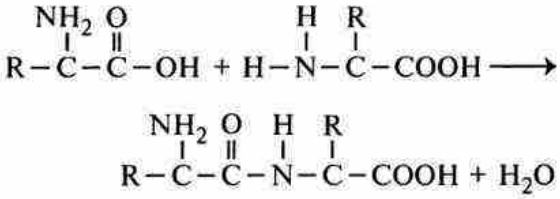
На рис. 3–10 отражена функциональная связь матричной РНК с рибосомами и способ их прикрепления к мембране ретикулума. Нужно подчеркнуть, что трансляция одной цепи матричной РНК осуществляется сразу на нескольких рибосомах и образующийся белок попадает внутрь эндоплазматического ретикулума, проходя через его мембрану.

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

Стадии синтеза белка. На рис. 3–11 на примере трех аминокислот — AA_1, AA_2 и AA_{20} — приведены ключевые реакции белкового синтеза. Они включают три этапа: (1) *активация* аминокислот при взаимодействии с АТФ и *образование комплекса с аденозинмонофосфатом*; на каждую такую реакцию затрачивается энергия двух макроэргических фосфатных связей; (2) связывание активированных аминокислот, обладающих избытком энергии, *со специфическими транспортными РНК* и *образование комплекса аминокислота–мРНК* с одновременным высвобождением аденозинмонофосфата; (3) прикрепление антикодона транспортной РНК, несущей аминокислоту, к кодону матричной РНК на рибосоме с выстраиванием определенной аминокислотной последовательности, образующей молекулу белка. Под действием фер-

мента *пептидилтрансферазы* (одного из рибосомальных белков) между соседними аминокислотами образуются *пептидные связи*, благодаря которым аминокислотная последовательность постепенно удлиняется. Эти реакции требуют дополнительной энергии, высвобождающейся при разрыве двух макроэргических фосфатных связей, поэтому для прикрепления каждой аминокислоты к растущей пептидной цепи в общей сложности используются четыре фосфатные связи. Таким образом, синтез белка — один из самых энергоемких внутриклеточных процессов.

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



Суть этой реакции заключается в отщеплении иона гидроксила (OH^-) от COOH-конца первой аминокислоты и иона водорода (H^+) от NH_2-конца другой аминокислоты. Отщепленные ионы гидроксила и водорода взаимодействуют с образованием воды, а химически активные участки соседних аминокислот связываются друг с другом, превращаясь в единую молекулу. Такой вид соединения аминокислот называют *пептидной связью*. С прикреплением каждой новой аминокислоты к растущей полипептидной цепи добавляется одна пептидная связь.

Синтез других веществ в клетке

Тысячи ферментов, синтез которых осуществляется изложенным способом, участвуют практически во всех остальных реакциях, протекающих в клетке. Ферменты опосредуют синтез липидов, гликогена, пуринов, пиримидинов и сотен других веществ. Многие из этих процессов изложены в главах 67–69, посвященных метаболизму белков, жиров и углеводов. Благодаря этим веществам клетка способна выполнять множество своих функций.

Регуляция активности генов и биохимических функций клетки

Все факты, изложенные в этой главе, указывают, что и химические, и физические функции клетки регулируются генами. Однако активность самих генов также должна находиться под контролем, в противном случае накопление какого-либо компонента клетки или какая-либо биохимическая реакция будут продолжаться до тех пор, пока не погубят клетку. Каждая клетка обладает мощными регуляторными механизмами обратной связи, координирующими разнообразные внутриклеточные процессы. Для каждого гена (их в клетке более 30000) предусмотрен как минимум один такой механизм.

В принципе для контроля биохимических функций клетки используют всего два способа: *генетическую регуляцию* (т.е. регуляции активности самих генов) и *ферментативную регуляцию* (т.е. регуляции активности синтезированных клеткой ферментов).

Рис. 3–12

Роль оперона в регуляции синтеза небелковых продуктов клеток. Небелковый внутриклеточный продукт запускает механизм отрицательной обратной связи для ингибирования оперона и таким образом автоматически регулирует свою концентрацию

Генетическая регуляция

Оперон и его значение в биохимических реакциях синтеза. Функции промоутера. Процессы биохимического синтеза в клетке обычно идут с участием целых серий реакций, каждая из которых катализируется специальным ферментом. В свою очередь, все ферменты, необходимые для синтеза какого-либо вещества, часто кодируются последовательностью генов, лежащих единой группой на одной хромосоме. Участок ДНК, несущий такую группу генов, называется *опероном*, а гены, отвечающие за синтез определенных ферментов, — *структурными генами*. На рис. 3–12 показаны три структурных гена в составе одного оперона, которые кодируют синтез трех разных ферментов, участвующих в синтезе одного клеточного продукта.

На этом же рисунке можно увидеть участок ДНК, называемый *промоутером*. Как уже упоминалось, он представляет собой последовательность нуклеотидов, обладающих сродством к определенным участкам РНК-полимеразы. Чтобы начался синтез матричной РНК, РНК-полимераза должна прикрепиться к промоутеру перед тем как начать движение вдоль ДНК. Таким образом, промоутер необходим для активации оперона.

Регуляция функции оперона репрессором оператора. Как видно на рис. 3–12, в центре промоутера находится полоса. Это участок связывания с белком, называемым *репрессором оператора*. Такое название он получил потому, что его связывание с промоутером предотвращает прикрепление к последнему РНК-полимеразы и, как следствие, подавляет транскрипцию генов данного оперона. Другое название этого белка — *белок-репрессор*.

Регуляция функции оперона активатором оператора. На рис. 3–12 виден еще один оператор. Он примыкает к промоутеру спереди и связывается с белком, называемым *активатором оператора*. Связываясь с этим оператором, активатор оператора способствует прикреплению РНК-полимеразы к промоутеру и активирует оперон. Другое название этого белка — *белок-активатор*.

Механизмы отрицательной обратной связи в регуляции функции оперона. На том же рисунке показано, что при накоплении в клетке избыточного количества какого-либо продукта может включаться механизм отрицательной обратной связи для ингибирования функции оперона, отвечающего за синтез этого продукта. В основе этого механизма может лежать связывание белка-репрессора с оператором или разрыв связи между белком-активатором и оператором. В обоих случаях функция оперона будет подавляться. Как только синтезируемый продукт накапливается в количестве, достаточном для нормального функционирования клетки, деятельность оперона прекращается. Напротив, при разрушении этого продукта и снижении его концентрации в клетке оперон вновь активируется. Таким образом, клетка автоматически поддерживает необходимую ей концентрацию продукта.

Другие механизмы регуляции транскрипции оперона. За последние 20 лет было открыто много вариантов основных механизмов регуляции функции оперона. Не вдаваясь в подробности, опишем некоторые из них.

1. Регуляция функции оперона часто бывает опосредована *регуляторным геном*, который может локализоваться в любой хромосоме. Этот ген отвечает за синтез белка-регулятора, контролирующего функцию оперона, действуя как белок-репрессор или белок-активатор.
2. В ряде случаев один и тот же белок-регулятор одновременно контролирует несколько разных оперонов. При этом некоторые белки действуют как репрессоры одних и активаторы других оперонов. Если таким способом одновременно регулируется функция нескольких синхронно действующих оперонов, то их вместе называют *регулоном*.
3. Белки-регуляторы некоторых оперонов прикрепляются к ДНК не в точке начала их транскрипции, а в более отдаленных участках. В некоторых случаях регуляция оперона осуществляется не на уровне ДНК, а при процессинге РНК до ее выхода из ядра в цитоплазму. Иногда регуляция оперона происходит в цитоплазме во время трансляции РНК на рибосоме.
4. В ядросодержащих клетках ядерная ДНК «упакована» в структуры, называемые *хромосомами*. В каждой хромосоме спираль ДНК обвивается вокруг мелких белков (*гистонов*), которые с помощью других белков связываются воедино, образуя компактные структуры. Пока ДНК находится в таком компактном состоянии, она не может участвовать в синтезе РНК. Сейчас выясняются некоторые механизмы, посредством которых отдельные участки хромосом на время утрачивают компактную структуру, что делает возможным локальный синтез РНК. Однако даже в таких случаях некоторые факторы транскрипции регулируют скорость транскрипции отдельного оперона на хромосоме. Таким образом, в поддержании клеточных функций участвуют еще более сложные, чем считалось раньше, регуляторные механизмы. Наконец, внешние сигналы, включая некоторые гормоны, могут активировать отдельные обла-

сти хромосом и некоторые факторы транскрипции, регулируя таким способом биохимические процессы, необходимые для функционирования клетки.

Каждая клетка несет более 30000 разных генов, а это значит, что и способов регуляции их активности тоже должно быть очень много. Механизмы генетической регуляции играют особенно важную роль в контроле внутриклеточной концентрации аминокислот и их производных, а также промежуточных субстратов и продуктов метаболизма углеводов, жиров и белков.

Регуляция внутриклеточных функций, опосредованная ферментами

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

Ингибирование ферментов. Некоторые внутриклеточные вещества непосредственно действуют на участвующие в их синтезе ферменты по механизму обратной связи. Синтезируемые в клетке вещества чаще всего действуют на первый фермент метаболической цепочки, а не на последующие, обычно связываясь с ним напрямую и вызывая аллостерические конформационные изменения, которые и приводят к инактивации фермента. Нетрудно догадаться, почему инактивируется первый фермент — это предотвращает накопление ненужных промежуточных метаболитов.

Ингибирование ферментов — еще один пример механизма отрицательной обратной связи. Он отвечает за регуляцию внутриклеточной концентрации множества аминокислот, пуринов, пиримидинов, витаминов и других веществ.

Активация ферментов. Многие ферменты присутствуют в клетке в неактивном состоянии, но при необходимости активируются. В качестве примера можно привести истощение запаса АТФ, приводящее к накоплению большого количества продукта его распада — циклического аденозинмонофосфата.

В присутствии цАМФ сразу же активируется фермент фосфорилаза, расщепляющий гликоген до глюкозы. Последняя быстро метаболизируется, а ее энергия используется для пополнения запаса АТФ. Таким образом, цАМФ действует как активатор фермента фосфорилазы

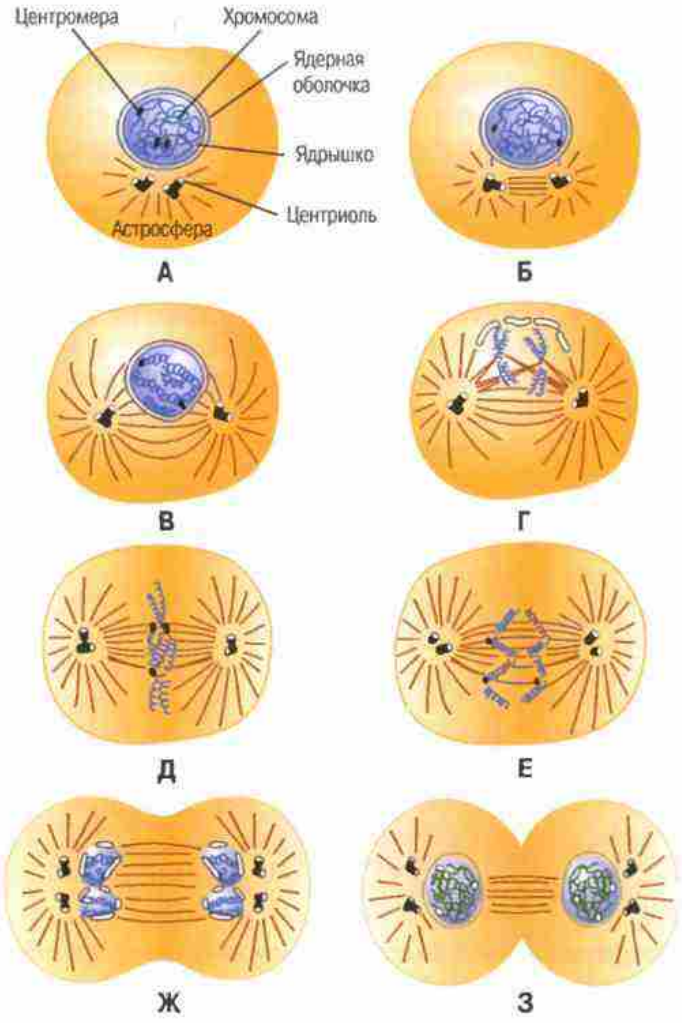


Рис. 3–13

Стадии клеточного деления. **А**, **Б** и **В** — профаза, **Г** — прометафаза, **Д** — метафаза, **Е** — анафаза, **Ж** и **З** — телофаза (предоставлено Margaret C. Gladbach, Estate of Mary E. и Dan Todd, Kansas)

и поэтому является частью общего механизма регуляции внутриклеточной концентрации АТФ.

Интересен пример активации и одновременного ингибирования ферментов синтеза пуринов и пиримидинов. Оба эти вещества нужны клетке для синтеза ДНК и РНК примерно в одинаковом количестве. Накопление пуринов приводит к *ингибированию* ферментов, отвечающих за их синтез, но при этом *активирует* ферменты синтеза пиримидинов. Точно так же пиримидины ингибируют «свои» ферменты и активируют ферменты пуринового синтеза. Благодаря постоянному взаимодействию двух этих систем ферментативного синтеза концентрация пуринов и пиримидинов в клетке всегда оказывается практически одинаковой.

Вывод. Итак, существуют два основных способа, посредством которых клетка поддерживает абсолютное и относительное содержание в ней

разных веществ на необходимом уровне: (1) механизм генетической регуляции; (2) механизм ферментативной регуляции. Таким образом могут быть активированы или ингибированы как гены, так и ферменты. Эти механизмы чаще всего действуют как регуляторные системы обратной связи, которые непрерывно контролируют и при необходимости корригируют биохимический состав клетки. В ряде случаев регуляцию внутриклеточных биохимических процессов осуществляют вещества, содержащиеся вне клетки (особенно некоторые гормоны, уже упоминавшиеся в этой главе), путем активации или ингибирования одной или нескольких внутриклеточных регуляторных систем.

Клеточное деление также находится под контролем ДНК

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

Клеточный цикл. Под клеточным циклом понимают период между двумя последовательными делениями клетки. У клеток, которые *обладают нормальной активностью и пролиферируют с максимально возможной для них скоростью*, клеточный цикл может составлять всего 10–30 ч. Окончанием цикла служит цепь клеточных превращений, называемая *митозом*, в результате которого одна клетка делится на две дочерние. Последовательность событий при митозе изложена далее и отражена на рис. 3–13. Весь процесс митоза длится около 30 мин; более 95% клеточного цикла (даже если клетки делятся очень быстро) занимает время между митозами (так называемая *интерфаза*).

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

Деление клетки начинается с репликации ДНК

Деление клетки, как практически все остальные важнейшие клеточные процессы, начинается в ядре. Первый этап — *репликация (дупликация) всех хромосом*, только после этого может начаться митоз. Репликация ДНК начинается за 5–10 ч до митоза и длится 4–8 ч. Ее результатом является образование двух точных *копий* всей ДНК. Во время митоза каждой из дочерних хромосом достается по одной из этих копий. Между окончанием репликации и началом митоза проходит 1–2 ч. В течение этого времени в клетке происходят подготовительные процессы, которые в итоге перерастают в митоз.

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

1. Реплицируется не одна, а обе цепи ДНК каждой хромосомы.
2. Обе цепи ДНК реплицируются полностью — от одного конца до другого, а не частично, как при транскрипции РНК.
3. В отличие от РНК-полимеразы *ДНК-полимераза* представляет собой комплекс основных ферментов репликации. Этот комплекс прикрепляется к ДНК и начинает двигаться вдоль нее. Другой фермент — *ДНК-лигаза*, который катализирует образование связей между соседними нуклеотидами, используя для этого энергию фосфатных связей.
4. Дочерние цепи ДНК начинают формироваться одновременно в сотнях участков обеих родительских цепей. Впоследствии концы отдельных сегментов вновь синтезированной ДНК «сшиваются» ферментом ДНК-лигазой.
5. Каждая вновь синтезированная цепь ДНК остается прикрепленной посредством слабых водородных связей к родительской цепи, используемой в качестве матрицы. Впоследствии обе цепи ДНК вместе скручиваются в спираль.
6. Каждая цепь ДНК имеет длину около 6 см и состоит из миллионов витков, поэтому раскрутить две цепи без специального механизма было бы невозможно. Это достигается с помощью ферментов, которые регулярно разрезают каждую спираль по всей длине, поворачивают ее фрагменты так, чтобы они могли расплестись, и затем вновь восстанавливают целостность каждой спирали. Так возникают две новые спирали.

Репарация ДНК, коррекция ДНК и мутации. Как уже упоминалось, между завершением репликации и началом митоза проходит около 1 ч. Все это время в клетке идут активные процессы репара-

ции и коррекции ДНК. Если во время репликации к нуклеотиду материнской цепи ДНК присоединяется некомплементарный нуклеотид дочерней цепи, то с помощью ферментов он будет вырезан и заменен на комплементарный. Эти ферменты представляют собой те же самые ДНК-полимеразы и ДНК-лигазы, которые используются в процессе репликации. Этот процесс называют *коррекцией ДНК.*

Благодаря репарации и коррекции ДНК ошибки транскрипции, называемые *мутациями,* встречаются очень редко. Появление мутаций приводит к синтезу в клетке дефектных белков вместо нормальных, вследствие этого ее функции часто нарушаются, и она может даже погибнуть. Геном человека содержит не менее 30000 генов, и период между двумя поколениями составляет в среднем 30 лет, поэтому любой геном, унаследованный от родителей, должен нести не менее 10 мутаций. Однако от этих мутаций можно найти защиту. Как известно, человеческий геном представлен двойным набором хромосом, поэтому из двух аналогичных генов хотя бы один почти наверняка будет нормальным.

Хромосомы и их репликация

Спирали ДНК в ядре «упакованы» в хромосомы. Человеческая клетка содержит 46 хромосом, объединенных в 23 пары. Большинство генов, составляющих пару в гомологичных хромосомах, почти или полностью идентичны, и часто приходится слышать, что все гены в геноме человека имеют свою пару, хотя это не совсем правильно.

Наряду с ДНК в состав хромосом входит много белка, бóльшая часть которого представлена мелкими положительно заряженными молекулами *гистонов.* Они образуют множество небольших, похожих на катушки структур, которые, располагаясь одна за другой, обвиваются короткими сегментами ДНК.

Эти структуры играют важную роль в регуляции активности ДНК, поскольку обеспечивают ее плотную «упаковку» и делают таким образом невозможным ее использование в качестве матрицы для синтеза новой ДНК. Существуют также регуляторные белки, которые, напротив, *деконденсируют* небольшие участки гистоновой упаковки ДНК, создавая таким образом возможность синтеза РНК.

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

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

Митоз

Процесс деления материнской клетки на две дочерние называют *митозом.* Вслед за репликацией хромосом с образованием двух хроматид в течение 1–2 ч автоматически начинается митоз.

Митотический аппарат. Функционирование центриолей. Одно из самых первых изменений в цитоплазме, связанных с митозом, происходит на поздних стадиях интерфазы и затрагивает *центриоли.* Как показано на рис. 3–13, две пары центриолей лежат поблизости друг от друга около одного из полюсов ядра. Центриоли так же, как ДНК и хромосомы, удваиваются во время интерфазы; обычно это происходит незадолго до репликации ДНК. Центриоль длиной около 0,4 мкм и диаметром около 0,15 мкм состоит из девяти параллельных триплетов — трубочек, собранных в виде цилиндра. Центриоли каждой пары лежат под прямым углом друг к другу. Пару центриолей вместе с прилегающим к ней веществом называют *центросомой.*

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

Профаза. Схема первой стадии митоза, *профазы,* приведена на рис. 3–13A–B. По мере образования веретена в ядре начинается конденсация хромосом (в интерфазе они состоят из двух слабосвязанных цепей), которые благодаря этому становятся хорошо различимы.

Прометафаза. Идущие от астросферы микротрубочки разрушают ядерную оболочку (рис.

3–13Г). В то же время другие микротрубочки, отходящие от астросферы, прикрепляются к центромерам, которые пока еще соединяют все хроматиды попарно, и начинают тянуть обе хроматиды каждой пары к разным полюсам клетки.

Метафаза. Во время метафазы (рис. 3–13Д) астросферы отдаляются друг от друга еще больше. Считается, что их движение обусловлено отходящими от них микротрубочками. Эти микротрубочки сплетаются вместе и образуют веретено, которое и отталкивает центриоли друг от друга. Полагают также, что между микротрубочками веретена располагаются молекулы мелких сократительных белков, или «моторные молекулы» (возможно, они аналогичны *актину*), которые обеспечивают взаимное скольжение микротрубочек в противоположных направлениях, как это происходит при мышечном сокращении. Микротрубочки, прикрепившиеся к центромерам, подтягивают хроматиды к центру клетки и выстраивают их в виде *метафазной пластинки* по экватору веретена.

Анафаза. Во время этой фазы (рис. 3–13Е) две хроматиды каждой пары отрываются друг от друга в области центромеры. Все 46 пар хроматид разделяются и образуют два самостоятельных набора из 46 *дочерних хромосом.* Каждый набор хромосом движется к противоположным астросферам, а полюсы делящейся клетки в это время расходятся все дальше.

Телофаза. В этой фазе два набора дочерних хромосом полностью расходятся (рис. 3–13Ж, З), митотический аппарат постепенно разрушается, вокруг каждого набора хромосом за счет мембраны эндоплазматического ретикулума формируется новая ядерная оболочка. Вскоре после этого между двумя новыми ядрами появляется перетяжка, делящая клетку на две дочерних. Деление обусловлено образованием кольца из *микрофиламентов актина* и, возможно, *миозина* (два сократительных мышечных белка) в области перетяжки между дочерними клетками, которое отшнуровывает их друг от друга.

Регуляция клеточного деления

Известно, что одни клетки непрерывно делятся, например стволовые клетки костного мозга, клетки зернистого слоя эпидермиса, эпителиальные клетки слизистой кишечника; другие, включая гладкомышечные, могут не делиться в течение нескольких лет, а некоторые клетки, например нейроны и поперечнополосатые мышечные волокна, вообще не способны делиться (если не считать внутриутробный период).

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

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

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

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

В-третьих, многие тканевые культуры перестают расти, если в культуральную жидкость попадает даже небольшое количество вырабатываемых ими веществ. Все эти механизмы контроля клеточного роста можно рассматривать как варианты механизма отрицательной обратной связи.

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

Дифференцировка клеток

Одной из характеристик роста и деления клеток является их *дифференцировка*, под которой понимают изменение их физических и функциональных свойств в ходе эмбриогенеза с целью образования специализированных органов и тканей организма. Рассмотрим интересный экс-

перимент, помогающий объяснить этот процесс.

Если из яйцеклетки лягушки с помощью специальной методики вынуть ядро и вместо него поместить ядро клетки слизистой кишечника, то из такой яйцеклетки может вырасти нормальная лягушка. Этот эксперимент показывает, что даже такие высокодифференцированные клетки, как клетки слизистой кишечника, содержат всю необходимую генетическую информацию для развития нормального организма лягушки.

Из эксперимента ясно, что дифференцировка идет не за счет потери генов, а благодаря селективной репрессии оперонов. Действительно, на электронных микрофотографиях можно увидеть, что некоторые сегменты ДНК, «упакованные» вокруг гистонов, конденсированы настолько сильно, что уже не могут быть расплетены и использованы в качестве матрицы для транскрипции РНК. Этому явлению можно дать такое объяснение: на определенной стадии дифференцировки клеточный геном начинает синтезировать *белки-регуляторы*, которые необратимо репрессируют определенные группы генов, поэтому эти гены навсегда остаются инактивированными. Как бы то ни было, зрелые клетки человеческого организма способны синтезировать всего 8000–10000 разных белков, хотя если бы функционировали все гены, эта цифра составила бы около 30000.

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

В качестве другого примера индукции можно привести развитие хрусталика. Когда глазной пузырек соприкасается с головной эктодермой, она начинает утолщаться, постепенно превращаясь в хрусталиковую плакоду, а та, в свою очередь, образует впячивание, из которого в результате и формируется хрусталик. Таким образом, развитие эмбриона в значительной степени обусловлено индукцией, суть которой заключается в том, что одна часть эмбриона вызывает дифференцировку другой, а та — дифференцировку остальных частей.

Итак, хотя дифференцировка клеток в целом все еще остается для нас загадкой, многие регуляторные механизмы, которые лежат в ее основе, нам уже известны.

Апоптоз — запрограммированная гибель клеток

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

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

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

Огромное количество клеток гибнет путем апоптоза при формировании органов и тканей во время внутриутробного развития. Однако и во взрослом возрасте апоптозу ежечасно подвергаются миллиарды клеток слизистой кишечника, костного мозга и других тканей, а на смену погибшим клеткам приходят новые. У здоровых взрослых людей между двумя этими процессами — апоптозом и появлением новых клеток — устанавливается строгое равновесие, без которого организм слишком быстро утрачивал бы или наращивал ткани. Недавние исследования показали, что нарушения апоптоза могут играть важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера, а также опухолевого и аутоим-

мунного процессов. Возможно, эффективность некоторых химиотерапевтических средств, с успехом используемых для лечения злокачественных новообразований, обусловлена их способностью вызывать апоптоз опухолевых клеток.

Злокачественное перерождение клеток

Злокачественное перерождение клеток всегда или почти всегда бывает обусловлено *мутациями* генов, контролирующих клеточный рост и деление, или их *аномальной активацией*. В случае появления в этих генах мутаций их называют *онкогенами*. В настоящее время выявлено около 100 таких онкогенов.

Кроме того, в клетке есть и *антионкогены*, подавляющие активность онкогенов. Инактивация или утрата клеткой антионкогена может привести к активации онкогенов и злокачественному перерождению клетки.

Среди всех мутантных клеток организма лишь очень немногие превращаются в злокачественные. Это обусловлено рядом причин. Во-первых, большинство мутантных клеток обладают слабой жизнеспособностью и быстро погибают. Во-вторых, среди выживших мутантных клеток лишь немногие развиваются в опухоль, поскольку большинство из них все же сохраняют нормальные механизмы обратной связи, предотвращающие избыточную пролиферацию.

В-третьих, бóльшая часть злокачественных клеток уничтожается иммунной системой до того, как они образуют опухоль. Это уничтожение может происходить следующим образом. Ряд мутантных клеток вследствие изменений в генах начинают синтезировать измененные белки, которые активируют иммунную систему. Это приводит к продукции антител или появлению цитотоксических лимфоцитов, распознающих и уничтожающих опухолевые клетки. Подтверждением этому служит более чем пятикратное повышение риска злокачественных новообразований у больных, иммунная система которых подавлена, например вследствие применения иммунодепрессантов после трансплантации почки или сердца.

В-четвертых, для роста опухоли обычно требуется одновременная активация нескольких разных онкогенов. Например, избыточный рост клеточной линии, обусловленный активацией одного онкогена, может не привести к развитию опухоли в связи с отсутствием другого мутантного гена, отвечающего за ее васкуляризацию.

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

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

1. Хорошо известно, что *ионизирующее излучение* — рентгеновское, гамма-, альфа- и бета-излучение и даже ультрафиолет — предрасполагает к развитию опухолей. Радикалы и ионы, образующиеся в тканях под действием этого излучения, химически очень активны и поэтому могут повреждать цепи ДНК, вызывая множество мутаций.
2. Некоторые *химические вещества* обладают способностью вызывать мутации. Давно замечено, что производные разных анилиновых красителей способствуют развитию опухолей. Работники предприятий по изготовлению этих красителей, не выполняющие мер предосторожности, подвержены высокому риску злокачественных новообразований. Вещества, вызывающие злокачественное перерождение клеток, называют *канцерогенами*. Среди всех канцерогенов самой частой причиной смерти являются канцерогены табачного дыма. С ними связано около 25% случаев смерти от онкологических заболеваний.
3. К развитию опухоли может приводить *механическое раздражение*, например частое повреждение эпителия кишечника некоторыми видами пищи. Повреждение ткани стимулирует пролиферативную активность клеток, поэтому риск мутаций возрастает.
4. Во многих семьях четко прослеживается *наследственная предрасположенность* к злокачественным новообразованиям. Как уже упоминалось, для развития опухоли в большинстве случаев требуется не одна, а две или более мутаций. Предполагается, что у представителей семей, где имеется предрасположенность к злокачественным новообразованиям, в геноме уже присутствуют один или несколько онкогенов, поэтому для развития у них опухоли требуется гораздо меньше мутаций, чем у остальных людей.
5. На лабораторных животных показано, что определенные вирусы могут вызывать те

или иные злокачественные новообразования, включая лейкозы. Это может быть обусловлено двумя механизмами. В случае с ДНК-содержащими вирусами их геном может непосредственно встраиваться в геном клетки хозяина и таким образом вызывать мутацию и злокачественное перерождение этой клетки. Что касается РНК-содержащих вирусов, то сначала они на матрице РНК с помощью фермента *обратной транскриптазы* синтезируют ДНК, которая затем встраивается в геном клетки хозяина и вызывает ее злокачественное перерождение.

Отличительные свойства злокачественных клеток. Основные различия между нормальными и злокачественными клетками: (1) способность злокачественных клеток к неограниченному росту, которая может быть обусловлена отсутствием у них потребности в факторах роста, необходимых для пролиферации нормальных клеток; (2) слабость межклеточных контактов между многими видами злокачественных клеток, позволяющая им легко проникать в ткани и кровоток, а оттуда — в любые участки организма и формировать в них новые колонии опухолевых клеток; (3) способность некоторых опухолевых клеток к продукции *ангиогенных факторов*, вызывающих васкуляризацию опухоли и доставку необходимых для ее роста питательных веществ.

Почему злокачественные клетки губят организм? Ответить на этот вопрос несложно. Опухолевая ткань конкурирует с нормальными тканями за питательные вещества. Злокачественные клетки непрерывно пролиферируют, их численность день ото дня увеличивается, и вскоре они начинают поглощать все питательные вещества, которые требуются всему организму. В результате такой неравной конкуренции нормальные клетки постепенно погибают «голодной смертью».

Литература

Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular Biology of the Cell. New York: Garland Science, 2002.

Aranda A., Pascal A. Nuclear hormone receptors and gene expression. Physiol Rev 81:1269, 2001.

Balmain A., Gray J., Ponder B. The genetics and genomics of cancer. Nat Genet 33 (Suppl):238, 2003.

Bowen I.D., Bowen S.M., Jones A.H. Mitosis and Apoptosis: Matters of Life and Death. London: Chapman & Hall, 1998.

Burke W. Genomics as a probe for disease biology. N Engl J Med 349:969, 2003.

Caplen N.J., Mousses S. Short interfering RNA (siRNA)-mediated RNA interference (RNAi) in human cells. Ann N Y Acad Sci 1002:56, 2003.

Cooke M.S., Evans M.D., Dizdaroglu M., Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. FASEB J 17:1195, 2003.

Cullen B.R. Nuclear RNA export. J Cell Sci 116:587, 2003.

Fedier A., Fink D. Mutations in DNA mismatch repair genes: implications for DNA damage signaling and drug sensitivity. Int J Oncol 24:1039, 2004.

Hahn S. Structure and mechanism of the RNA polymerase II transcription machinery. Nat Struct Mol Biol 11:394, 2004.

Hall J.G. Genomic imprinting: nature and clinical relevance. Annu Rev Med 48:35, 1997.

Jockusch B.M., Hüttelmaier S, Illenberger S: From the nucleus toward the cell periphery: a guided tour for mRNAs. News Physiol Sci 18:7, 2003.

Kazazian H.H.Jr. Mobile elements: drivers of genome evolution. Science 303:1626, 2004.

Lewin B. Genes IV. Oxford: Oxford University Press, 2000.

Nabel G.J. Genetic, cellular and immune approaches to disease therapy: past and future. Nat Med 10:135, 2004.

Pollard T.D., Earnshaw W.C. Cell Biology. Philadelphia: Elsevier Science, 2002.

Физиология мембраны. Нервы и мышцы

4. Транспорт веществ через клеточную мембрану

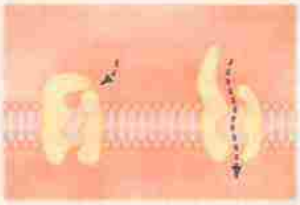
5. Мембранные потенциалы и потенциалы действия

6. Сокращение скелетной мышцы

7. Возбуждение скелетной мышцы. Нервно-мышечная передача и сопряжение возбуждения и сокращения

8. Сокращение и возбуждение гладких мышц

Транспорт веществ через клеточную мембрану



На рис. 4–1 представлены примерные концентрации важнейших электролитов и других веществ во *внеклеточной* и *внутриклеточной жидкостях*. Видно, что внеклеточная жидкость содержит много ионов *натрия* и мало — ионов *калия*. Соотношение этих ионов во внутриклеточной жидкости противоположное. Кроме того, во внеклеточной жидкости гораздо больше ионов хлора по сравнению с внутриклеточной жидкостью. В то же время концентрации фосфатов и белков внутри клеток значительно выше, чем во внеклеточной жидкости. Такие различия чрезвычайно важны для жизни клетки. Цель этой главы — объяснить, как эти различия обеспечиваются транспортными механизмами клеточных мембран.

Липидный барьер и транспортные белки клеточной мембраны

Структура мембраны, покрывающей каждую клетку организма, изложена в главе 2 и представлена на рис. 2–3 и 4–2. Эта мембрана почти полностью состоит из *липидного бислоя* и большого числа белковых молекул, многие из которых пронизывают мембрану насквозь (рис. 4–2).

Липидный бислой не смешивается ни с внеклеточной, ни с внутриклеточной жидкостями, что создает барьер для перемещения молекул воды и водорастворимых веществ между внеклеточным и внутриклеточным пространствами. Но, как показывает крайняя левая стрелка на рис. 4–2, некоторые вещества могут непосредственно диффундировать через липидный бислой. Это так называемые жирорастворимые вещества.

Молекулы белков в мембране обладают совсем другими свойствами для транспорта веществ. Их молекулярная структура нарушает непрерывность липидного бислоя, образуя альтернативный путь сквозь клеточную мембрану. Большинство из этих пронизывающих мембрану белков могут функционировать в качестве *транспортных белков*. Различные белки функционируют по-разному. Некоторые имеют проходящие через молекулу водные пространства, что делает возможным свободное движение воды и некоторых ионов или молекул; это так называемые *белки каналов*. Другие белки, называемые *белками-переносчиками*, для транспорта молекул или ионов связываются с ними; конформационные изменения белковых молекул затем переносят вещества через внутреннюю структуру белка на другую сторону мембраны. И белки каналов, и белки-переносчики обычно обладают высокой избирательностью по отношению к типам молекул или ионов, позволяя только определенным из них проходить через мембрану.

Диффузия в сравнении с активным транспортом. Транспорт через клеточную мембрану непосредственно сквозь липидный бислой или с помощью белков

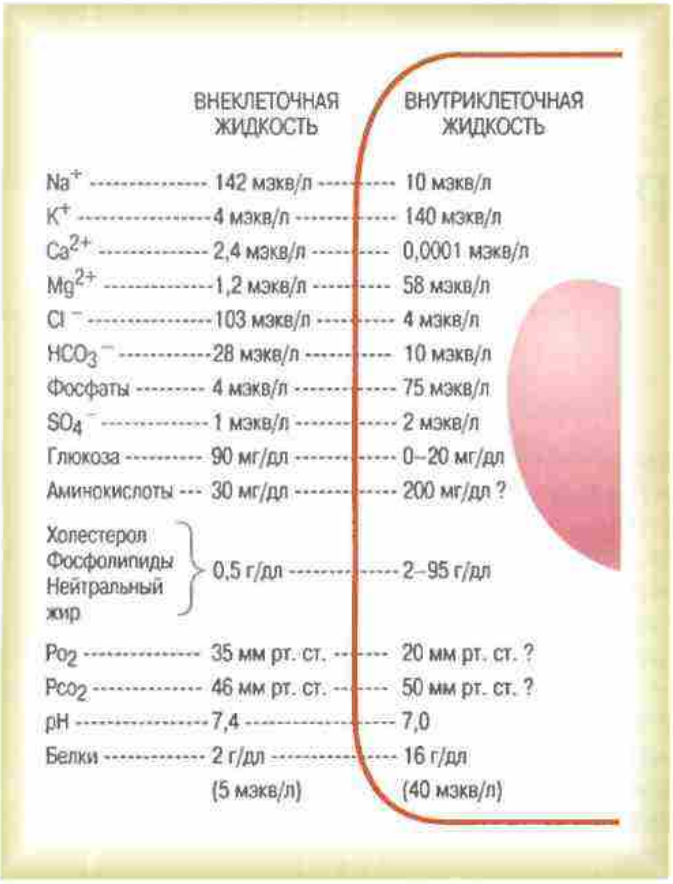


Рис. 4–1

Химический состав внеклеточной и внутриклеточной жидкостей

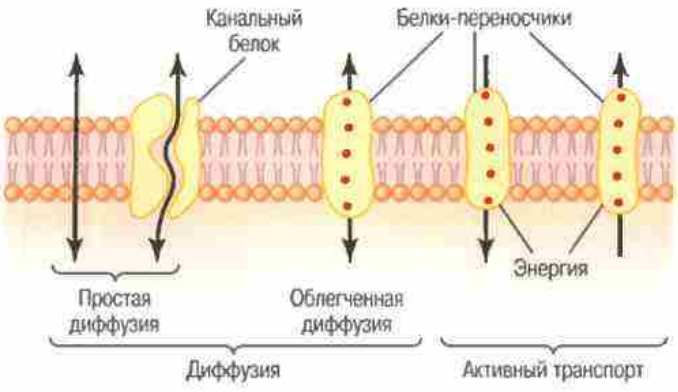


Рис. 4–2

Транспортные пути через клеточную мембрану и основные механизмы транспорта

осуществляется одним из двух основных процессов: *диффузией* или *активным транспортом*.

Диффузия означает случайное движение молекул веществ через межмолекулярные пространства в мембране или в комбинации с белком-переносчиком, но существуют много вариаций этих основных механизмов. Энергией, обеспечивающей диффузию, является энергия обычного кинетического движения материи.

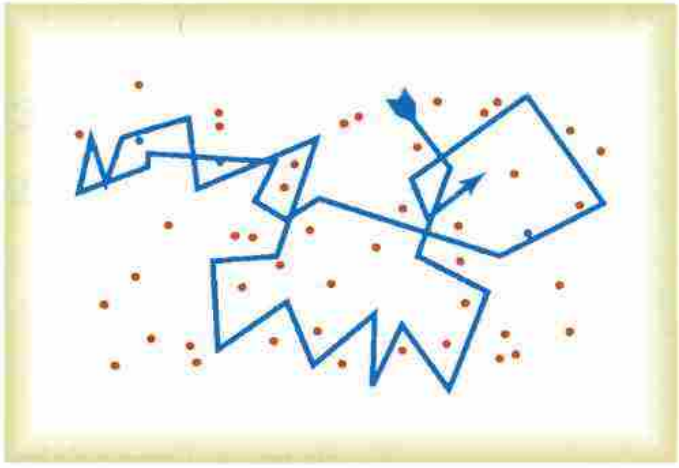


Рис. 4–3

Диффузия растворенной молекулы в течение 0,001 сек

Активный транспорт означает движение ионов или других веществ через мембрану в комбинации с белком-переносчиком, который заставляет вещество двигаться против энергетического градиента, например из области низкой концентрации в область высокой концентрации. Такое движение требует дополнительного источника энергии помимо кинетической энергии. Далее представлены более детальные объяснения физических и физико-химических основ этих двух процессов.

Диффузия

Все молекулы и ионы в жидкостях организма, состоящих из воды и растворенных в ней веществ, находятся в постоянном движении, причем каждая частица движется в своем направлении. Движение этих частиц создает то, что физики называют теплом. Чем сильнее движение, тем выше температура. Это движение никогда и ни при каких условиях не прекращается, если только температура не равна абсолютному нулю. Когда движущаяся молекула А приближается к неподвижной молекуле Б, электростатические и другие ядерные силы молекулы А толкают молекулу Б, передавая ей часть энергии движения молекулы А. При этом молекула Б приобретает кинетическую энергию движения, тогда как молекула А замедляется, теряя часть своей кинетической энергии. В связи с этим, как показано на рис. 4–3, одиночная молекула в растворе «отскакивает» от других молекул сначала в одном направлении, затем — в другом и т.д., совершая тысячи случайных «отскоков» в секунду. Такое непрерывное движение молекул относительно друг друга в жидкостях или газах называют *диффузией*.

Ионы диффундируют так же, как целые молекулы, и даже взвешенные коллоидные частицы

рассеиваются подобным образом, однако скорость диффузии коллоидов гораздо меньше из-за их больших размеров.

Диффузия через клеточную мембрану

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

Облегченная диффузия требует взаимодействия с белком-переносчиком, который способствует транспорту молекул или ионов, связываясь с ними химически и в такой форме курсируя через мембрану.

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

Диффузия жирорастворимых веществ через липидный бислой. Одним из наиболее важных факторов, определяющих скорость диффузии вещества через липидный бислой, является его *растворимость в липидах*. Например, кислород, азот, углекислый газ и спирты имеют более высокую растворимость в липидах, поэтому могут непосредственно растворяться в липидном бислое и диффундировать через клеточную мембрану точно так же, как диффундируют водорастворимые вещества в водных растворах. Очевидно, что величина диффузии каждого из этих веществ прямо пропорциональна их растворимости в липидах. Этим путем может транспортироваться очень большое количество кислорода. Таким образом, кислород может доставляться внутрь клеток практически так же быстро, как если бы клеточной мембраны не существовало.

Диффузия воды и других нерастворимых в жирах молекул через белковые каналы. Несмотря на то, что вода совсем не растворяется в липидах мембраны, она легко проходит через каналы в белковых молекулах, пронизывающих мембрану насквозь. Поражает быстрота, с которой молекулы воды могут двигаться сквозь большинство клеточных мембран. Например, общее количество воды, которое диффундирует в любом направлении через мембрану эритроцита в секунду, примерно в 100 раз больше, чем объем самой клетки.

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

Диффузия через белковые каналы и воротный механизм этих каналов

Компьютерные трехмерные реконструкции белковых каналов продемонстрировали наличие трубчатых структур, пронизывающих мембрану насквозь — от внеклеточной до внутриклеточной жидкости. Следовательно, вещества могут двигаться по этим каналам путем простой диффузии с одной стороны мембраны на другую. Белковые каналы отличаются двумя важными особенностями: (1) они часто избирательно проницаемы для определенных веществ; (2) многие каналы могут открываться или закрываться с помощью *ворот*.

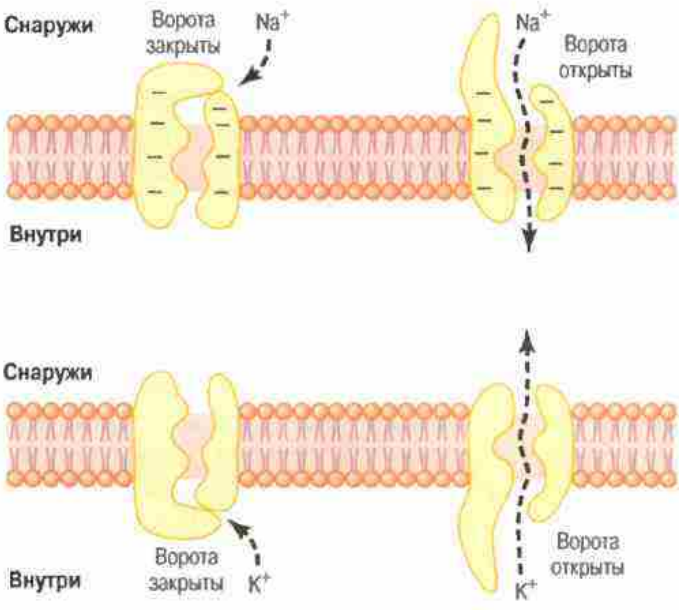


Рис. 4–4

Транспорт ионов натрия и калия через белковые каналы. Показаны также конформационные изменения в белковых молекулах, открывающие или закрывающие ворота каналов

Избирательная проницаемость белковых каналов. Многие белковые каналы высокоизбирательны для транспорта одного или нескольких специфических ионов или молекул. Это связано с собственными характеристиками канала (диаметром и формой), а также с природой электрических зарядов и химических связей выстилающих его поверхностей. Например, один из важнейших белковых каналов — так называемый *натриевый канал* — имеет диаметр от 0,3 до 0,5 нм, но, что более важно, внутренние поверхности этого канала *заряжены сильно отрицательно* (что показано знаками минус внутри канальных белков в верхней части рис. 4–4). Эти отрицательные заряды могут затягивать мелкие *дегидратированные* ионы натрия внутрь каналов, фактически вытягивая эти ионы из окружающих их молекул воды. Оказавшись в канале, ионы натрия диффундируют в любом направлении согласно обычным правилам диффузии. В связи с этим натриевый канал специфически избирателен для проведения ионов натрия.

В нижней части рис. 4–4 показан другой тип белковых каналов, избирательных для транспорта ионов калия. Эти каналы несколько меньше, чем натриевые каналы, их диаметр составляет лишь около 0,3 нм, однако *они не заряжены отрицательно* и имеют иные химические связи. Следовательно, нет выраженной силы, тянущей ионы внутрь канала, и ионы калия не освобождаются от их водной оболочки. По размеру гидратированная форма иона калия значительно меньше гидратированной формы иона натрия, поскольку ион натрия притягивает гораздо больше молекул воды, чем ион калия. Следовательно, более мелкие гидратированные ионы калия легко могут проходить через этот узкий канал, в то время как более крупный гидратированный ион натрия «выбраковывается», что и обеспечивает избирательную проницаемость для специфического иона.

Воротный механизм белковых каналов. Воротный механизм белковых каналов обеспечивает способ регуляции ионной проницаемости каналов, как показано рис. 4–4 на примере управления избирательным пропусканием натриевых и калиевых ионов. Полагают, что некоторые ворота фактически являются удлинением транспортной белковой молекулы, которое может закрывать или открывать отверстие канала при конформационном изменении формы самой белковой молекулы.

Открытие и закрытие ворот регулируется двумя основными способами.

1. *Электроуправляемые ворота.* В этом случае молекулярная конформация ворот или их химических связей соответствует электрическому потенциалу на клеточной мембране. Например, как показано в верхней части рис. 4–4, наличие сильного отрицательного заряда с внутренней стороны клеточной мембраны может заставлять наружные ворота для натрия оставаться плотно закрытыми. Напротив, когда внутренняя сторона мембраны теряет отрицательный заряд, эти ворота могут вне-

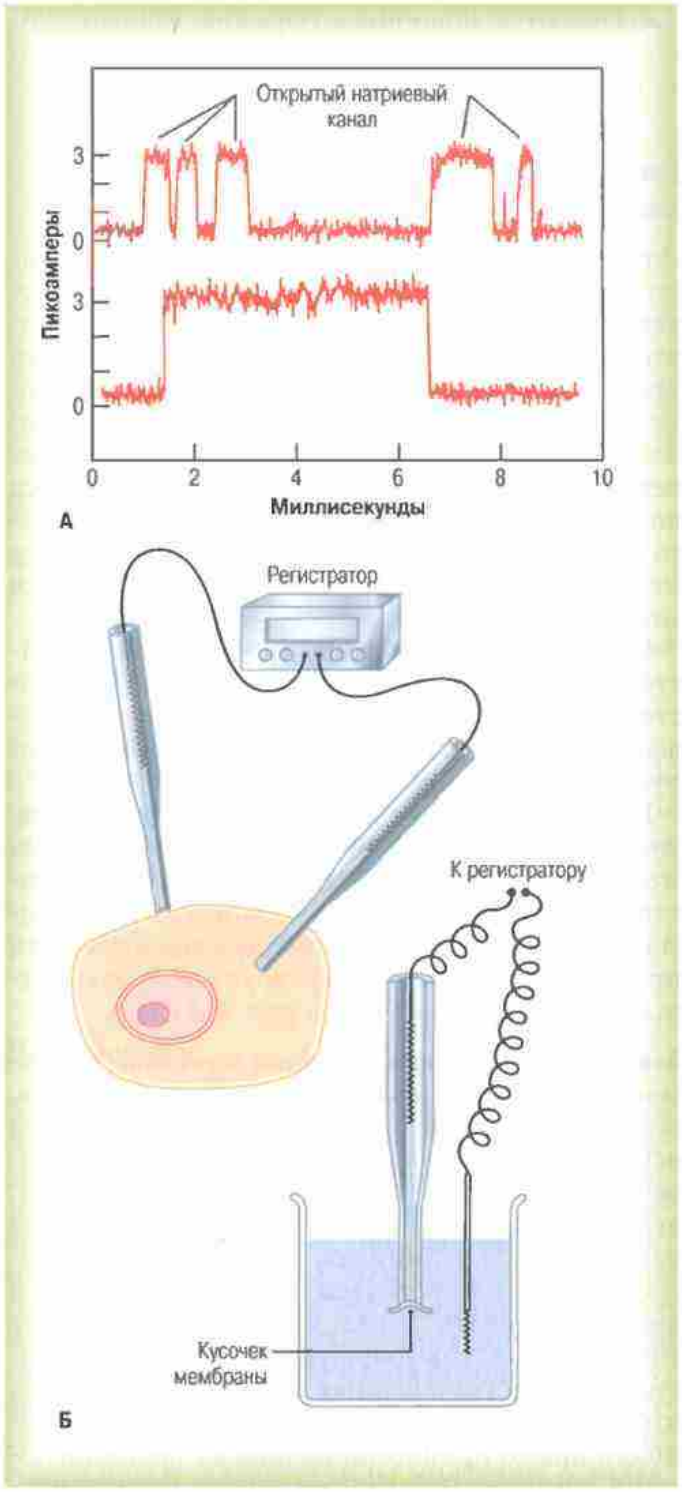


Рис. 4–5

А. Регистрация электрического тока через одиночный электроуправляемый натриевый канал, демонстрирующая принцип «все или ничего» для открытия и закрытия канала. **Б.** Метод «пэтч-кламп» для регистрации тока через одиночный белковый канал. Слева – регистрация осуществляется на кусочке мембраны живой клетки, справа – на кусочке клеточной мембраны, «вырванном» из клетки

запно открываться, позволяя громадному числу ионов натрия проходить через натриевые поры. Это основной механизм генерации в нервах потенциалов действия, ответственных за проведение нервных сигналов. В нижней части рис. 4–4 показаны ворота для ионов калия на внутриклеточных концах калиевых каналов, которые открываются, если внутренняя часть клеточной мембраны становится положительно заряженной. Открытие этих ворот частично обусловливает завершение потенциала действия (см. главу 5).

2. *Хемоуправляемые (лигандуправляемые) ворота.* Некоторые ворота белковых каналов открываются при связывании с белком химического вещества лиганда. Это ведет к конформационному или химическому изменению в белковой молекуле, что открывает или закрывает ворота. Такой воротный механизм называют *химическим*, или *лигандным*. Одним из наиболее важных примеров химического *воротного механизма* является действие ацетилхолина на так называемый *ацетилхолиновый канал*. Ацетилхолин открывает ворота этого канала, в результате появляется отрицательно заряженная пора диаметром около 0,65 нм, через которую могут проходить незаряженные молекулы или положительные ионы меньшего диаметра. Эти ворота исключительно важны для передачи нервных сигналов от одной нервной клетки к другой (см. главу 45) и от нервных клеток к мышечным, что необходимо для мышечного сокращения (см. главу 7).

Открытое и закрытое состояние воротных каналов. Рис. 4–5А демонстрирует наиболее важные характеристики большинства электроуправляемых каналов; показаны две записи, полученные во время регистрации электрического тока, протекающего через одиночный натриевый канал при уровне мембранного потенциала порядка 25 мВ. Примечательно, что канал проводит ток по принципу «все или ничего». Это значит, что ворота канала резко открываются и затем также резко закрываются, причем в открытом состоянии канал находится от долей миллисекунды до нескольких миллисекунд. При одном уровне потенциала канал может оставаться практически все время закрытым, а при другом уровне — почти все время открытым. Как показано на рисунке, при промежуточных уровнях мембранного потенциала ворота натриевого канала имеют склонность периодически быстро открываться и закрываться, обеспечивая среднее значение тока.

Метод «пэтч-кламп» для регистрации ионного тока, протекающего через одиночные каналы. Показанную на рис. 4–5А регистрацию ионного тока, протекающего через одиночные белковые каналы, технически осуществляют с помощью метода «пэтч-кламп», схематически представленного на рис. 4–5Б. Микропипетку с диаметром кончика не более 1–2 мкм подводят вплотную к мембране с наружной стороны. Затем изнутри пипетки создают отрицательное давление, благодаря чему расположенный напротив участок мембраны подсасывается к кончику пипетки, формируя плотный контакт с его краями. В результате можно регистрировать электрический ток, протекающий через очень маленький кусочек («пэтч») мембраны у верхушки пипетки.

Кроме того, как показано справа на рис. 4–5Б, маленький кусочек клеточной мембраны на кон-

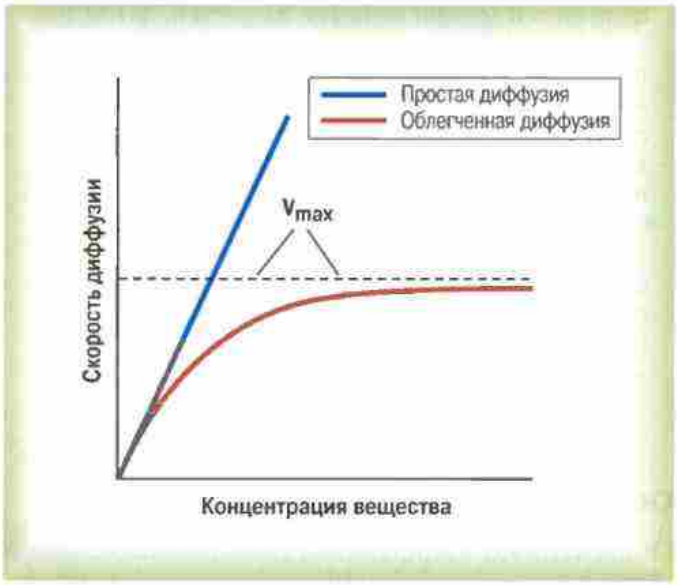


Рис. 4–6

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

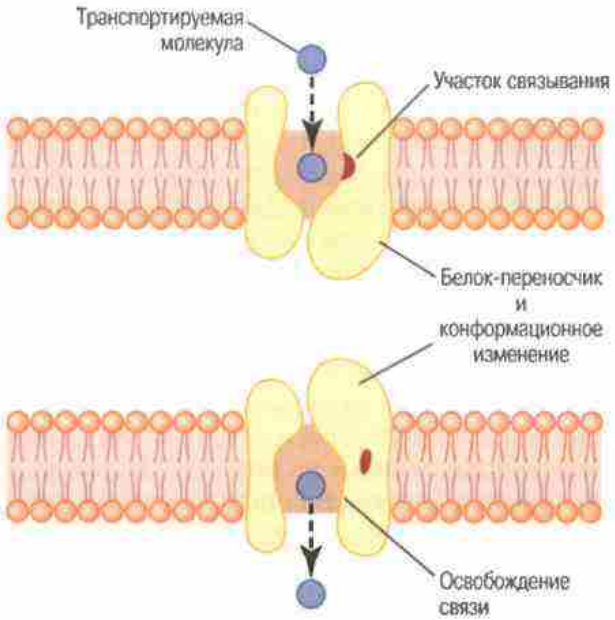


Рис. 4–7

Гипотетический механизм облегченной диффузии

це пипетки можно вырвать из клетки. Затем пипетку с герметически сцепленным с ней кусочком помещают в любой раствор. Это позволяет, по желанию экспериментатора, изменять состав раствора как внутри пипетки, так и снаружи, а также поддерживать на любом заданном уровне разность потенциалов между двумя сторонами мембраны, т.е. фиксировать («кламп») напряжение.

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

Облегченная диффузия

Облегченную диффузию также называют *диффузией с переносчиком*, поскольку вещество транспортируется через мембрану с помощью специфического белка-переносчика. Таким образом, *переносчик* облегчает диффузию вещества на противоположную сторону мембраны.

Облегченную диффузию отличают от простой диффузии по следующей важной особенности: величина простой диффузии через открытый канал повышается пропорционально концентрации диффундирующего вещества, а при облегченной диффузии по мере повышения концентрации диффундирующего вещества скорость диффузии достигает максимума, который называют V_{max}. Это различие между простой и облегченной диффузией показано на рис. 4–6. Видно, что при повышении концентрации диффундирующего вещества величина простой диффузии пропорционально возрастает, а при облегченной диффузии величина диффузии не может быть выше уровня V_{max}.

Что ограничивает скорость облегченной диффузии? Возможным ответом может быть механизм, представленный на рис. 4–7. На этом рисунке показан белок-переносчик с порой, внешняя часть которой достаточно велика для транспорта специфической молекулы. Также показан связывающий рецептор на внутренней стороне белка-переносчика. Транспортируемая молекула входит в пору и связывается с рецептором. Затем в течение доли секунды происходит конформационное или химическое изменение в белке-переносчике, что приводит к открытию поры на противоположной стороне мембраны. Поскольку сила связи с рецептором слабая, тепловое движение прикрепленной молекулы позволяет ей оторваться от рецептора и выделиться с противоположной стороны мембраны. Скорость транспорта молекул посредством этого механизма никогда не бывает больше скорости, с которой происходят изменения молекулы белка-переносчика при переходе ее из одного состояния в другое. Следует особо отметить, что этот механизм позволяет транспортируемой молекуле двигаться, т.е. диффундировать через мембрану в любом направлении.

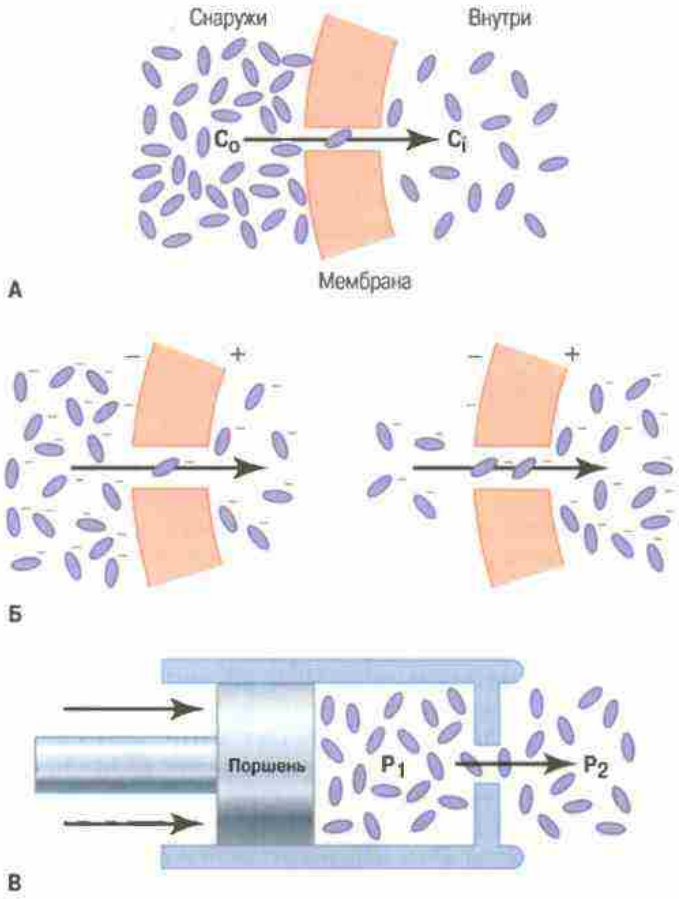


Рис. 4–8

Влияние различий концентрации (**А**), электрического потенциала, воздействующего на отрицательные ионы (**Б**), градиента давления (**В**) на диффузию молекул и ионов через клеточную мембрану

К наиболее важным веществам, проходящим через клеточную мембрану посредством облегченной диффузии, относят *глюкозу* и большинство *аминокислот*. Молекула переносчика для глюкозы обнаружена, и ее молекулярная масса около 45000. Она может также транспортировать некоторые другие моносахариды, структура которых подобна структуре глюкозы, включая галактозу. Кроме того, скорость облегченной диффузии глюкозы в 10–20 раз может повысить инсулин. Механизм, с помощью которого инсулин регулирует использование глюкозы в организме, обсуждается в главе 78.

Факторы, влияющие на общую величину диффузии

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

Влияние разницы концентрации на величину «чистой» диффузии через мембрану. На рис. 4–8А показана клеточная мембрана с высокой концентрацией вещества с ее наружной стороны и низкой концентрацией с внутренней стороны. Скорость диффузии вещества *внутрь* пропорциональна концентрации молекул *снаружи*, поскольку эта концентрация определяет, как много молекул сталкивается с внешней стороной мембраны каждую секунду. Наоборот, скорость, с которой молекулы диффундируют *наружу*, пропорциональна их концентрации внутри мембраны. Следовательно, величина «чистой» диффузии в клетку пропорциональна *разности* концентраций снаружи и внутри, или

$$\text{«Чистая» диффузия} \sim (C_o - C_i),$$

где C_o — концентрация снаружи, а C_i — концентрация внутри.

Влияние мембранного электрического потенциала на диффузию ионов. Потенциал Нернста. Как видно на рис. 4–8Б, при наличии разности потенциалов по обе стороны мембраны ионы движутся через нее, даже если отсутствует движущая сила в виде разницы концентраций. В левой части рис. 4–8Б концентрация *отрицательных ионов* с обеих сторон мембраны одинакова, но поскольку к правой стороне мембраны приложен положительный заряд, а к левой — отрицательный, создается электрический градиент. Положительный заряд притягивает отрицательные ионы, а отрицательный — отталкивает их. В результате происходит общая диффузия слева направо. Со временем направо переходит достаточно большое количество отрицательных ионов, благодаря чему, как показано в правой части рис. 4–8Б, возникает разность концентраций ионов, действующая на ионы в направлении, противоположном действию электрического потенциала. Разность концентраций теперь способствует движению ионов справа налево, в то время как электрический потенциал заставляет их двигаться слева направо. Когда разность концентраций становится достаточно высокой, оба процесса уравновешивают друг друга. При 37°С, что соответствует нормальной температуре тела, электрический потенциал, уравновешивающий данную разницу концентраций *одновалентных ионов*, например ионов натрия, можно определить по следующей формуле, называемой *уравнением Нернста*:

$$\text{ЭДС (мВ)} = \pm 61 \log \frac{C_1}{C_2},$$

где ЭДС — электродвижущая сила (разность потенциалов) между сторонами 1 и 2, C_1 и C_2 — концентрации на сторонах 1 и 2, соответственно. Это уравнение чрезвычайно важно для понимания передачи нервных импульсов и подробно обсуждается в главе 5.

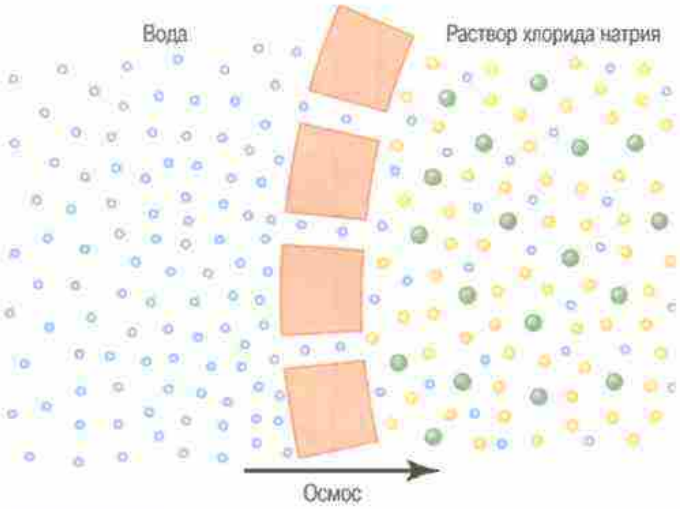


Рис. 4–9

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

Влияние различий давления по обе стороны мембраны. Иногда между двумя сторонами доступной для диффузии мембраны развивается значительная разность давления. Это, например, характерно для мембраны кровеносных капилляров всех тканей организма. Внутри капилляра давление примерно на 20 мм рт. ст. выше, чем снаружи.

Фактически давление представляет собой сумму всех сил различных молекул, сталкивающихся с мембраной в конкретный момент времени, в расчете на единицу поверхности. Следовательно, когда давление на одной стороне мембраны выше, чем на другой, это значит, что сумма сил всех молекул, сталкивающихся с каналами, с одной стороны мембраны больше, чем с другой. В большинстве случаев это связано с тем, что количество молекул, ударяющихся о мембрану в секунду, с одной ее стороны больше, чем с другой. В результате со стороны высокого давления количество имеющейся энергии больше, что обеспечивает общее движение молекул в область низкого давления. Этот эффект демонстрирует рис. 4–8В, где созданное с помощью поршня высокое давление с одной стороны поры ведет к столкновению с этой стороной большего числа молекул, в связи с чем больше молекул диффундирует к другой стороне поры.

Осмос через избирательно проницаемые мембраны. Общая диффузия воды

Известно, что самым распространенным веществом, диффундирующим через клеточную мембрану, является вода. Обычно количество воды, проходящей в каждом направлении через мембрану эритроцита в секунду, эквивалентно

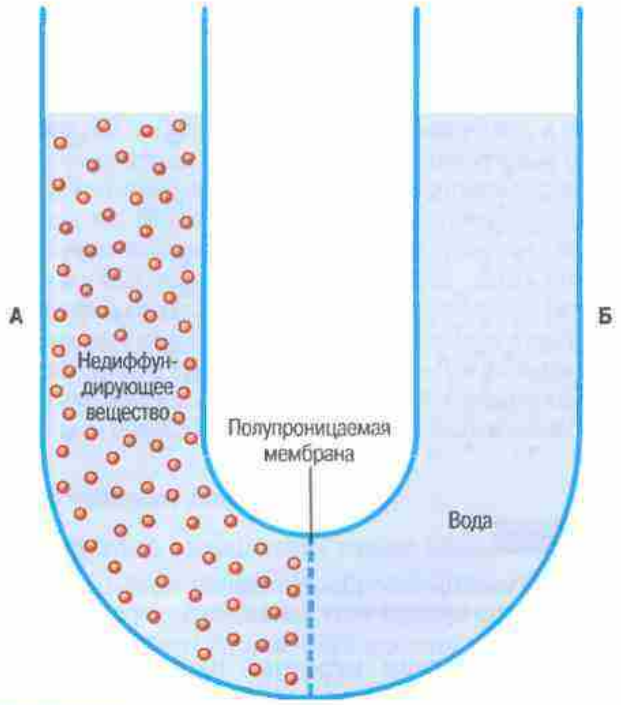


Рис. 4–10

Демонстрация осмотического давления, возникающего при осмосе через полупроницаемую мембрану

100 объемам клетки. Однако *в норме* количество воды, диффундирующее в обоих направлениях, сбалансировано настолько точно, что *общая диффузия* воды равна нулю. Следовательно, объем клетки остается постоянным. Однако при определенных условиях может возникать *различие в концентрации воды* по обе стороны мембраны точно так же, как и различия в концентрации для других веществ. Когда это случается, через клеточную мембрану действительно происходит направленное движение воды, приводящее к набуханию или сморщиванию клетки, в зависимости от направления этого движения. Этот процесс направленного движения воды, связанный с различием ее концентрации, называют *осмосом.*

Пример осмоса представлен на рис. 4–9, где с одной стороны мембраны — чистая вода, а с другой — раствор хлорида натрия. Молекулы воды через клеточную мембрану проходят легко, тогда как ионы натрия и хлора — с трудом. Следовательно, раствор хлорида натрия фактически является смесью проникающих через мембрану молекул воды и не проникающих через нее ионов натрия и хлора. Про такую мембрану говорят, что она *избирательно проницаема* для воды, но гораздо менее проницаема для ионов натрия и хлора. В то же время присутствие ионов натрия и хлора вытесняет часть молекул воды со стороны мембраны, где представлены эти ионы, и поэтому концентрация молекул воды здесь меньше, чем в чистой воде. В результате, больше молекул воды ударяются о каналы с левой стороны, чем с правой, где концентрация воды снижена (см. рис. 4–9). Так происходит общее движение воды слева направо, т.е. осуществляется *осмос* из чистой воды в раствор хлорида натрия.

Осмотическое давление

Если в условиях, показанных на рис. 4–9, к раствору хлорида натрия приложить давление, осмос воды в этот раствор замедлится, прекратится или пойдет в противоположном направлении. Точную величину давления, необходимого для прекращения осмоса, называют *осмотическим давлением* раствора хлорида натрия.

Принцип перепада давления, противостоящего осмосу, демонстрируется на рис. 4–10, где показана избирательно проницаемая мембрана, разделяющая два столба жидкости, один из которых содержит чистую воду, а другой — воду и любое растворенное вещество, не проникающее через мембрану. Осмос воды из отсека Б в отсек А ведет ко все большему перепаду уровней столбов жидкости до тех пор, пока в итоге разность давлений по обе стороны мембраны не станет достаточно большой, чтобы противостоять осмотическому эффекту. Разность давлений через мембрану в этот момент эквивалентна осмотическому давлению раствора, содержащего не проникающее через мембрану вещество.

Значение количества осмотических частиц (молярной концентрации) в определении осмотического давления. Осмотическое давление, создаваемое растворенными частицами, независимо от того, являются ли они молекулами или ионами, определяется *количеством* частиц на единицу объема жидкости, *но не их массой*, т.к. каждая частица в растворе, независимо от ее массы, оказывает в среднем одинаковое давление на мембрану. Так, большие частицы, имеющие большую массу (m), движутся с меньшей скоростью (v), чем малые частицы. Малые частицы движутся с более высокой скоростью, и средняя кинетическая энергия (k), определяемая уравнением

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

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

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

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

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

Связь осмоляльности с осмотическим давлением. При 37°С, т.е. при температуре, равной нормальной температуре тела, раствор с концентрацией 1 осмоль на 1 л воды создает осмотическое давление, равное *19300 мм рт. ст.* Следовательно, концентрация *1 мосм* на 1 л эквивалентна *19,3 мм рт. ст.* осмотического давления. Умножение этой величины на 300 мосм, т.е. на концентрацию частиц в жидкостях организма, дает общее расчетное осмотическое давление, равное 5790 мм рт. ст., однако измеренная реальная величина давления составляет в среднем только 5500 мм рт. ст. Причина такого различия заключается в том, что многие ионы в жидкостях организма, например ионы натрия и хлора, сильно притягиваются друг к другу и, следовательно, не могут двигаться совершенно свободно, реализуя свой полный осмотический потенциал. В связи с этим истинное осмотическое давление жидкостей организма составляет в среднем около 0,93 (93%) расчетного значения.

Термин «осмолярность». В связи со сложностью измерения воды в растворе в килограммах, что необходимо для определения осмоляльности, вместо этого показателя используют *осмолярность*, т.е. осмолярную концентрацию, выражаемую числом *осмолей на 1 л раствора*, а не количеством осмолей на 1 кг воды. Хотя, строго говоря, именно осмоли на 1 кг воды (осмоляльность) определяют осмотическое давление для таких разбавленных растворов, как жидкости организма, количественные различия между осмолярностью и осмоляльностью составляют менее 1%. Поскольку осмолярность измерять проще, чем осмоляльность, это является обычной практикой почти всех физиологических исследований.

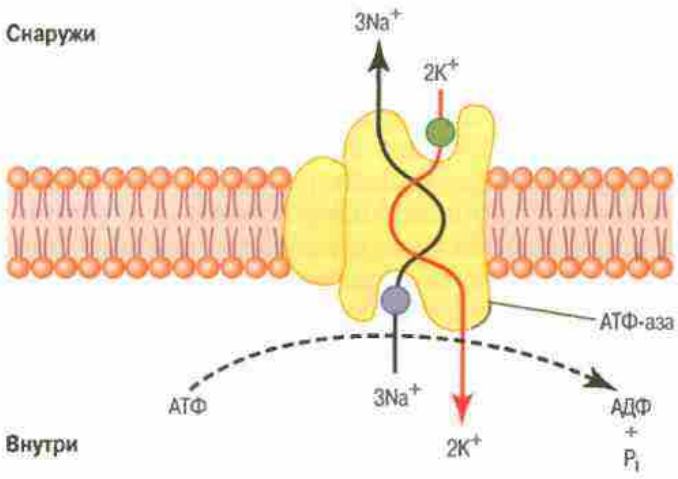


Рис. 4–11

Гипотетический механизм работы Na^+/K^+-насоса. P_i — неорганический фосфат

Активный транспорт веществ через мембраны

Иногда необходимо, чтобы внутри клетки концентрация вещества была высокой даже при низкой концентрации его во внеклеточной жидкости (например, для ионов калия). И наоборот, концентрацию других ионов внутри клетки важно сохранять на низком уровне, несмотря на их высокие концентрации вне клетки (например, для ионов натрия). Ни в одном из этих двух случаев это не может обеспечиваться простой диффузией, итогом которой всегда является уравновешивание концентрации ионов по обе стороны мембраны. Для создания избыточного движения ионов калия внутрь клетки, а ионов натрия — наружу необходим некий источник энергии. Процесс перемещения молекул или ионов через клеточную мембрану против градиента концентрации (или против электрического градиента, а также градиента давления) называют *активным транспортом*.

К веществам, активно транспортируемым, по крайней мере, через некоторые клеточные мембраны, относят ионы натрия, калия, кальция, железа, водорода, хлора, йода, мочевой кислоты, некоторые сахара и большинство аминокислот.

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

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

Первично активный транспорт

Натрий-калиевый насос

К веществам, которые транспортируются посредством первично активного транспорта, относят натрий, калий, кальций, водород, хлор и некоторые другие ионы.

Механизм активного транспорта лучше всего изучен для *натрий-калиевого насоса* (Na^+/K^+-насоса) — транспортного процесса, который выкачивает ионы натрия через мембрану клетки наружу и в то же время закачивает в клетку ионы калия. Этот насос отвечает за поддержание различной концентрации ионов натрия и калия по обе стороны мембраны, а также за наличие отрицательного электрического потенциала внутри клеток. (В главе 5 будет показано, что он является также основой процесса передачи импульсов в нервной системе.)

На рис. 4–11 показаны основные структурные компоненты Na^+/K^+-насоса. *Белок-переносчик* представлен комплексом из двух раздельных глобулярных белков: более крупного, называемого α-субъединицей, с молекулярной массой около 100000, и меньшего, называемого β-субъединицей, с молекулярной массой около 55000. Хотя функция меньшего белка неизвестна (за исключением того, что он, возможно, закрепляет белковый комплекс в липидной мембране), крупный белок имеет три специфических характеристики, важные для функционирования насоса.

1. На выступающей внутрь клетки части белка имеются *три рецепторных участка для связывания ионов натрия.*
2. На наружной части белка располагаются *два рецепторных участка для связывания ионов калия.*
3. Внутренняя часть белка, расположенная вблизи участков связывания ионов натрия, *обладает АТФ-азной активностью.*

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

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

Значение натрий-калиевого насоса для регуляции объема клетки. Одной из многочисленных важных функций Na^+/K^+-насоса является регуляция объема каждой клетки. Без функционирования этого насоса большинство клеток организма будут набухать, пока не лопнут. Механизм регуляции объема следующий: внутри клетки много белков и других органических молекул, которые не могут покинуть клетку. Большинство из них отрицательно заряжены и потому связывают большое число ионов калия, натрия и других положительно заряженных ионов. Все эти молекулы и ионы вызывают осмос воды в клетку. Без регуляции осмоса клетка будет неограниченно разбухать вплоть до разрыва мембраны. В норме механизмом для предупреждения этого является Na^+/K^+-насос. Вспомним, что в результате работы насоса 3 иона натрия выводятся наружу, а 2 иона калия закачиваются внутрь. Кроме того, мембрана гораздо менее проницаема для ионов натрия, чем для калия, поэтому ионы натрия, оказавшись снаружи, в основном там и остаются. Следовательно, присутствует общая потеря ионов клеткой, что, в свою очередь, инициирует осмос воды из клетки.

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

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

Первично активный транспорт ионов кальция

Другим важным механизмом первично активного транспорта является *кальциевый насос*. В норме ионы кальция во внутриклеточном цитозоле практически всех клеток содержатся в чрезвычайно низкой концентрации — примерно в 10000 раз меньшей, чем во внеклеточной жидкости. Это обеспечивается главным образом двумя кальциевыми насосами. Один из них находится в клеточной мембране и выкачивает ионы кальция из клетки. Другой перекачивает ионы кальция в одну или более ячеистых внутриклеточных органелл, таких как саркоплазматический ретикулум в мышечных клетках или митохондрии во всех клетках. В каждом из этих случаев белок-переносчик пронизывает мембрану насквозь и функционирует как АТФ-аза, имеющая такую же способность расщеплять АТФ, как и АТФ-аза белка-переносчика ионов натрия. Различие заключается в том, что этот белок имеет высокоспецифическое место связи для кальция, а не для натрия.

Первично активный транспорт ионов водорода

Первично активный транспорт ионов водорода особенно важен в двух участках тела: (1) в железах желудка; (2) в концевой части дистальных канальцев и кортикальных отделах собирательных трубочек почек.

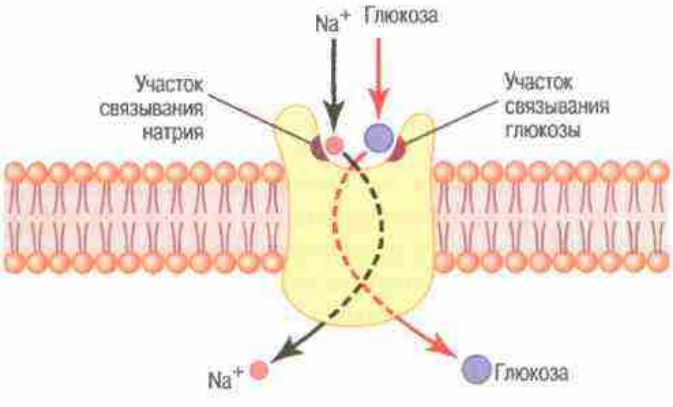


Рис. 4–12

Гипотетический механизм котранспорта натрия и глюкозы

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

В почечных канальцах имеются специальные *вставочные клетки* в концевой части дистальных канальцев и в кортикальных отделах собирательных трубочек, где также происходит первично активный транспорт ионов водорода. В этом случае большое количество ионов водорода секретируется из крови в мочу с целью удаления избытка этих ионов из жидкостей организма против градиента концентрации, примерно в 900 раз.

Энергетика первично активного транспорта

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

$$\text{Энергия (кал/осм)} = 1400 \log \frac{C_1}{C_2}.$$

Для концентрирования 1 осмоля вещества в 10 раз нужно примерно 1400 калорий, а для концентрирования в 100 раз — 2800 калорий. Очевидно, что энергия, расходуемая для концентрирования веществ в клетках или для удаления веществ из клеток против градиента концентрации, должна быть огромной. Некоторые клетки, например выстилающие почечные канальцы и многие железистые клетки, только на эти цели тратят до 90% своей энергии.

Вторично активный транспорт. Котранспорт и контртранспорт

Когда ионы натрия транспортируются наружу клетки с помощью первично активного транспорта, обычно возникает высокий концентрационный градиент ионов натрия: высокая кон-

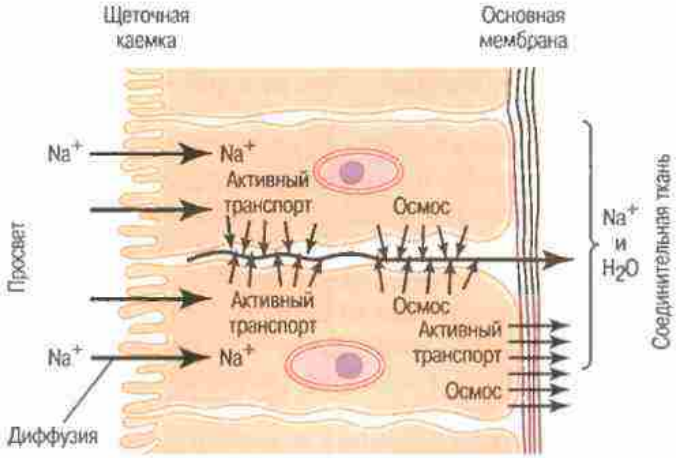


Рис. 4–13

Основной механизм активного транспорта через клеточный слой

центрация снаружи и очень низкая концентрация внутри клетки. Этот градиент является хранилищем энергии, поскольку избыток натрия снаружи клеточной мембраны всегда пытается диффундировать внутрь клетки. При соответствующих условиях эта энергия диффузии натрия может перемещать через мембрану вместе с натрием другие вещества. Это явление называют *котранспортом*, оно представляет одну из форм *вторично активного транспорта*.

Для транспорта вместе с ионами натрия другого вещества необходим механизм сопряжения. Это обеспечивается с помощью еще одного белка-переносчика в клеточной мембране. Переносчик в этом случае служит местом прикрепления как для иона натрия, так и для транспортируемого в этом же направлении другого вещества. Когда они оба прикрепляются к белку, энергетический градиент иона натрия обеспечивает совместный перенос иона натрия и другого вещества внутрь клетки.

При *контртранспорте* ионы натрия также пытаются диффундировать внутрь клетки в связи с их высоким градиентом концентрации. Однако на этот раз транспортируемое вещество находится внутри клетки и должно быть выведено наружу. Следовательно, ион натрия связывается с участком белка-переносчика на наружной стороне мембраны, в то время как транспортируемое в обратном направлении вещество связывается с выступающим внутрь клетки участком этого белка. Сразу после их связывания происходят конформационные изменения, и энергия, освобождаемая при движении иона натрия внутрь, обеспечивает движение другого вещества наружу.

Котранспорт глюкозы и аминокислот с ионами натрия

Глюкоза и многие аминокислоты транспортируются внутрь большого числа клеток против значительного градиента концентрации; осуществляется это исключительно механизмом котранспорта, как показано на рис. 4–12. Видно, что транспортный белок-переносчик имеет 2 участка связывания на его наружной стороне, 1 — для натрия и 1 — для глюкозы. Концентрация ионов натрия очень высокая снаружи клетки и очень низкая внутри, что обеспечивает энергию для транспорта. Транспортный белок обладает специфическим свойством: его конформационное изменение не позволяет натрию двигаться внутрь клетки до тех пор, пока не присоединится молекула глюкозы. Когда прикрепляются оба вещества, автоматически происходит конформационное изменение белка-переносчика, в результате натрий и глюкоза одновременно транспортируются внутрь — это механизм *котранспорта натрия и глюкозы*.

Котранспорт натрия и аминокислот происходит так же, как для глюкозы, но используются другие транспортные белки. Установлены 5 *белков для транспорта аминокислот*, каждый из которых способен транспортировать одну группу аминокислот со специфическими молекулярными характеристиками.

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

Другие важные механизмы котранспорта, обнаруженные в некоторых клетках, включают котранспорт ионов хлора, йода, железа и мочевой кислоты.

Контртранспорт кальция и ионов водорода с натрием

Два особенно важных механизма контртранспорта (перенос в направлении, противоположном движению первичного иона) представлены *натрий-кальциевым контртранспортом* и *натрий-водородным контртранспортом*.

Натрий-кальциевый контртранспорт осуществляется практически во всех клеточных мембранах, причем ионы натрия движутся внутрь, а ионы кальция — наружу, и оба иона связываются с одним транспортным белком, функционирующим в режиме контртранспорта. Этот механизм является дополнительным к первично активному транспорту кальция, который происходит в некоторых клетках.

В ряде тканей осуществляется натрий-водородный контртранспорт. Наиболее важным примером являются *проксимальные канальцы* почек, где ионы натрия движутся из просвета канальца внутрь канальцевой клетки, тогда как протоны контртранспортом перемещаются в просвет канальца. В сравнении с первично активным транспортом протонов, происходящим

в более дистальных почечных канальцах, роль контртранспортного механизма в концентрировании ионов водорода не столь значительна. Однако с его помощью может транспортироваться чрезвычайно *большое число ионов водорода*, что делает этот механизм ключевым для регуляции содержания этих ионов в жидкостях организма (см. главу 30).

Активный транспорт через клеточные пласты

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

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

На рис. 4–13 показан механизм транспорта ионов натрия через эпителиальный слой в кишечнике, желчном пузыре и почечных канальцах. На рисунке видно, что на стороне, обращенной в просвет, эпителиальные клетки плотно контактируют друг с другом посредством соединений, называемых *легкими прикосновениями*. Щеточная каемка на обращенной в просвет поверхности проницаема для ионов натрия и воды. В связи с этим натрий и вода легко диффундируют из просвета внутрь клетки. Затем ионы натрия активно транспортируются через базальную и латеральную клеточные мембраны во внеклеточную жидкость окружающей соединительной ткани и в кровеносные сосуды. В результате создается высокий градиент концентрации натрия через эти мембраны, что вызывает также осмос воды.

Таким образом, активный перенос ионов натрия через базолатеральную мембрану эпителиальных клеток является причиной транспорта не только ионов натрия, но и воды.

Эти механизмы обеспечивают поступление питательных веществ, ионов и других веществ из кишечника в кровь; таким же путем эти вещества реабсорбируются из клубочкового фильтрата в почечных канальцах.

Во всех разделах этой книги имеются множество примеров видов транспорта, обсуждаемых в этой главе.

Литература

Agre P., Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. FEBS Lett 555:72, 2003.

Benos D.J., Stanton B.A. Functional domains within the degenerin/epithelial sodium channel (Deg/ENaC) superfamily of ion channels. J Physiol 520:631, 1999.

Caplan M.J. Ion pump sorting in polarized renal epithelial cells. Kidney Int 60:427, 2001.

Decoursey T.E. Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways. Physiol Rev 83:475, 2003.

De Weer P. A century of thinking about cell membranes. Annu Rev Physiol 62:919, 2000.

Dolphin A.C. G protein modulation of voltage-gated calcium channels. Pharmacol Rev 55:607, 2003.

Jentsch T.J., Stein V., Weinreich F., Zdebik A.A. Molecular structure and physiological function of chloride channels. Physiol Rev 82:503, 2002.

Kaupp U.B., Seifert R. Cyclic nucleotide-gated ion channels. Physiol Rev 82:769, 2002.

Kellenberger S., Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. Physiol Rev 82:735, 2002.

MacKinnon R. Potassium channels. FEBS Lett 555:62, 2003.

Peres A., Giovannardi S., Bossi E., Fesce R. Electrophysiological insights into the mechanism of ion-coupled cotransporters. News Physiol Sci 19:80, 2004.

Philipson K.D., Nicoll D.A., Ottolia M. et al. The Na^+/Ca^{2+} exchange molecule: an overview. Ann N Y Acad Sci 976:1, 2002.

Rossier B.C., Pradervand S., Schild L., Hummler E. Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors. Annu Rev Physiol 64:877, 2002.

Russell J.M. Sodium-potassium-chloride cotransport. Physiol Rev 80:211, 2000.

Мембранные потенциалы и потенциалы действия

Мембранные электрические потенциалы существуют фактически у всех клеток организма. Некоторые клетки, например нервные и мышечные, способны генерировать быстроизменяющиеся электрохимические импульсы, которые используются для передачи сигналов вдоль мембран этих клеток. В клетках других типов, например железистых, макрофагах и реснитчатых, локальные изменения мембранных потенциалов также активируют многие клеточные функции. В данной главе обсуждаются мембранные потенциалы, генерируемые нервными и мышечными клетками в покое и в активном состоянии.

Физические основы мембранных потенциалов

Мембранные потенциалы, связанные с диффузией

Диффузионный потенциал, обусловленный различием ионных концентраций по обеим сторонам мембраны. На рис. 5–1А концентрация ионов калия *внутри* нервного волокна — высокая, но *снаружи* — очень низкая. Предположим, что в этом случае мембрана проницаема для ионов калия, но непроницаема для других ионов. Из-за большого градиента концентрации существует мощная тенденция к диффузии из клетки через мембрану большого числа ионов калия. В процессе диффузии они выносят наружу положительные электрические заряды, в результате мембрана снаружи заряжается положительно, а внутри — отрицательно, поскольку оставшиеся внутри отрицательные анионы не диффундируют из клетки вместе с ионами калия. В течение примерно 1 мсек разность потенциалов между внутренней и наружной сторонами мембраны, называемая *диффузионным потенциалом*, становится достаточно большой, чтобы блокировать дальнейшую диффузию ионов калия наружу, несмотря на их высокий градиент концентрации. В нервных волокнах млекопитающих *необходимая для этого разность потенциалов составляет около 94 мВ с отрицательным зарядом внутри волокна.*

На рис. 5–1Б показано то же явление, что и на рис. 5–1А, но в этом случае присутствует высокая концентрация ионов натрия *снаружи* волокна и низкая — *внутри*. Эти ионы также имеют положительный заряд, но на этот раз мембрана высокопроницаема для ионов натрия и непроницаема для других ионов. Диффузия положительно заряженных ионов натрия внутрь волокна создает мембранный потенциал противоположной полярности по сравнению с мембранным потенциалом на рис. 5–1А — с отрицательным зарядом снаружи и положительным внутри. Как и в первом случае, мембранный потенциал в течение доли миллисекунды становится достаточным для прекращения диффузии ионов натрия внутрь волокна. В этом случае для нервных волокон млекопитающих *потенциал равен примерно 61 мВ с положительным зарядом внутри волокна.*

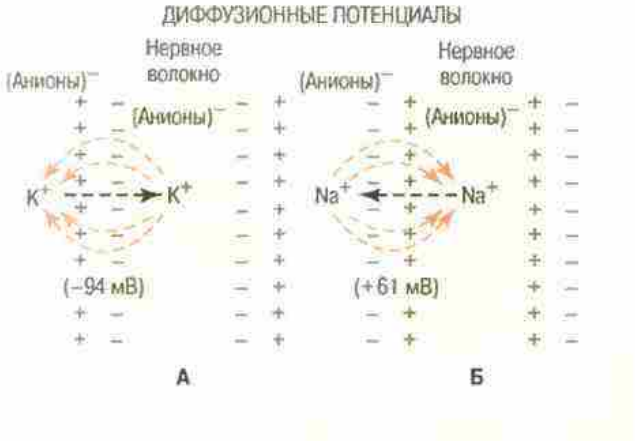


Рис. 5–1

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

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

Связь диффузионного потенциала с разностью концентраций. Потенциал Нернста. Уровень мембранного диффузионного потенциала, который полностью прекращает общую диффузию определенного иона через мембрану, называют *потенциалом Нернста* для этого иона (см. главу 4). Величина потенциала Нернста определяется *отношением* концентраций специфического иона по обе стороны мембраны. Чем больше это отношение, тем больше стремление иона диффундировать в одном направлении и, следовательно, выше потенциал Нернста, необходимый для предупреждения общей диффузии. С помощью приведенного далее *уравнения Нернста* можно вычислить потенциал Нернста для любых одновалентных ионов в условиях нормальной температуры тела (37°C):

$$\text{ЭДС (мВ)} = \pm 61 \log \frac{\text{Концентрация внутри}}{\text{Концентрация снаружи}},$$

где ЭДС — электродвижущая сила (разность потенциалов).

При использовании этой формулы потенциал внеклеточной жидкости снаружи мембраны обычно принимают равным нулю, а потенциал Нернста представляет потенциал внутри мембраны. Кроме того, знак потенциала положительный (+), если диффундирующий изнутри наружу ион является отрицательным, и отрицательный (–), если ион — положительный. Следовательно, если концентрация положительных ионов калия внутри в 10 раз больше, чем снаружи, десятичный логарифм 10 равен 1, поэтому потенциал внутри, согласно уравнению Нернста, должен быть равен –61 мВ.

Расчет диффузионного потенциала, когда мембрана проницаема для нескольких различных ионов

Когда мембрана проницаема для нескольких различных ионов, суммарный диффузионный потенциал зависит от трех факторов: (1) полярности электрического заряда каждого иона; (2) проницаемости мембраны (P) для каждого иона; (3) концентраций (C) соответствующих ионов внутри (i) и снаружи мембраны (o). Формула, которую называют *уравнением Гольдмана*, или *уравнением Гольдмана–Ходжкина–Катца*, позволяет рассчитать мембранный потенциал на *внутренней стороне мембраны*, если она проницаема для 2 одновалентных положительных ионов (Na^+ и K^+) и 1 одновалентного отрицательного иона Cl^-.

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

Рассмотрим это уравнение. Во-первых, ионы натрия, калия и хлора — самые важные ионы, участвующие в генерации мембранных потенциалов нервных и мышечных волокон, а также в нейронах нервной системы. Градиент концентрации каждого из этих ионов по обе стороны мембраны помогает определить величину мембранного потенциала.

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

В-третьих, градиент концентрации положительного иона, направленный *изнутри наружу*, ведет к появлению отрицательного заряда внутри клетки. Это связано с тем, что при более высокой концентрации положительных ионов с внутренней стороны мембраны по сравнению с наружной стороной их избыток диффундирует

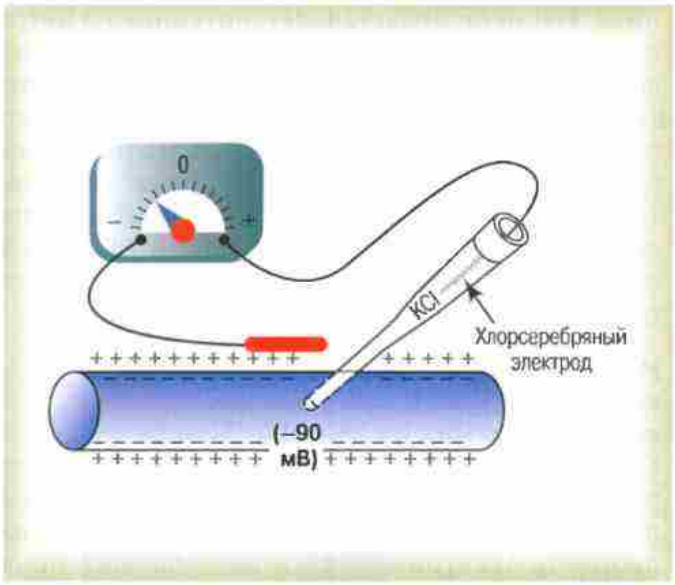


Рис. 5–2

Измерение мембранного потенциала нервного волокна с помощью микроэлектрода

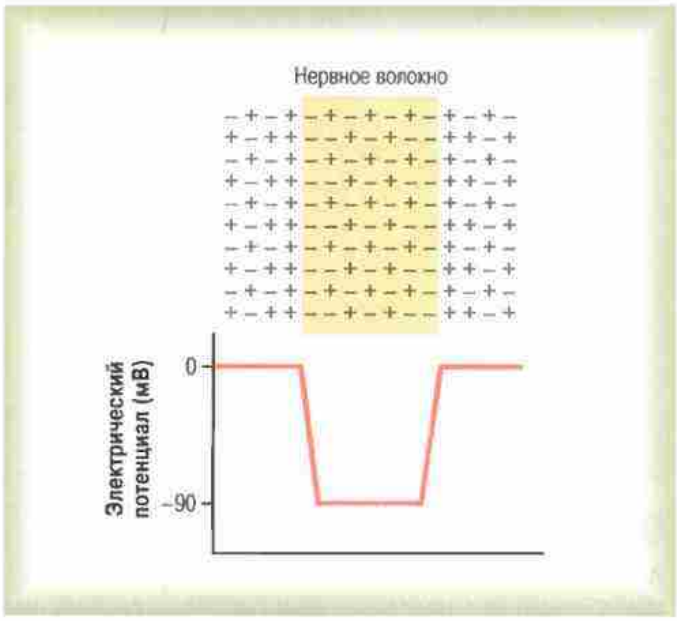


Рис. 5–3

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

наружу. При этом положительные заряды выходят наружу, а не способные к диффузии анионы остаются внутри клетки, создавая электроотрицательность с внутренней стороны мембраны. Если существует градиент для отрицательно заряженного аниона, возникает противоположный эффект. Например, избыток анионов хлора *снаружи* ведет к появлению отрицательного заряда *внутри* клетки, поскольку отрицательно заряженные ионы хлора диффундируют внутрь клетки, оставляя снаружи не способные к диффузии положительные ионы.

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

Измерение мембранного потенциала

Метод измерения мембранного потенциала теоретически прост, однако его осуществление на практике часто бывает сложным из-за малого размера большинства волокон. На рис. 5–2 показана маленькая пипетка, заполненная раствором электролита. Клеточную мембрану прокалывают насквозь пипеткой и вводят ее внутрь волокна. Другой электрод, называемый индифферентным, располагают во внеклеточной жидкости, и с помощью соответствующего вольтметра измеряют разность потенциалов между внутренней и наружной сторонами мембраны. Вольтметр представляет собой весьма сложное электронное устройство, которое позволяет измерять очень малые напряжения, несмотря на чрезвычайно высокое сопротивление электрическому току кончика микропипетки, диаметр которого — менее 1 мкм, а сопротивление — более 1 млн Ом. Для регистрации быстрых *изменений* мембранного потенциала при передаче нервных импульсов микроэлектрод соединяют с осциллоскопом.

Нижняя часть рис. 5–3 демонстрирует величину электрического потенциала, измеряемого в любой точке внутри нервного волокна или у его мембраны (на рисунке слева направо). Пока электрод находится снаружи мембраны нервного волокна, регистрируется нулевой потенциал, соответствующий потенциалу внеклеточной жидкости. Затем при прохождении регистрирующего электрода через зону изменения напряжения на клеточной мембране (так называемый *электрический дипольный слой*) потенциал резко снижается до –90 мВ. Во время движения электрода через центр волокна величина потенциала остается на постоянном уровне –90 мВ, однако возвращается к нулю в момент прохождения электрода через мембрану на противоположную сторону волокна.

Чтобы зарядить мембрану отрицательно изнутри, нужно транспортировать наружу положительные ионы в количестве, достаточном лишь для развития электрического дипольного слоя на самой мембране. Все остальные ионы внутри нервного волокна могут быть и положительными, и отрицательными, как показано в верхней части рис. 5–3. Следовательно, для уста-

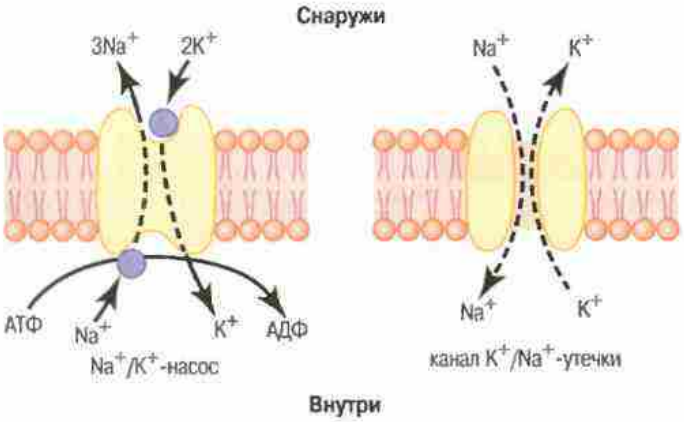


Рис. 5–4

Функциональные характеристики Na^+/K^+-насоса и канала K^+/Na^+-утечки

новления нормального потенциала покоя величиной в –90 мВ внутри нервного волокна через мембрану должно перейти очень небольшое число ионов, т.е. около 1/3000000 — 1/100000000 общего числа положительных зарядов внутри волокна. Соответственно, перемещение столь же небольшого числа положительных ионов снаружи внутрь волокна может обеспечить изменение (реверсию) потенциала от –90 мВ до +35 мВ менее чем за 1/10000 сек. Такие быстрые перемещения ионов лежат в основе развития нервных сигналов, обсуждаемых далее в этой главе.

Потенциал покоя нервных волокон

Мембранный потенциал покоя крупных нервных волокон, когда по ним не проводятся нервные сигналы, составляет около –90 мВ. Это значит, что потенциал *внутри волокна* на 90 мВ отрицательнее, чем потенциал внеклеточной жидкости снаружи волокна. Далее мы объясним все факторы, определяющие уровень этого потенциала покоя, но прежде необходимо описать транспортные свойства мембраны нервного волокна для ионов натрия и калия в условиях покоя.

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

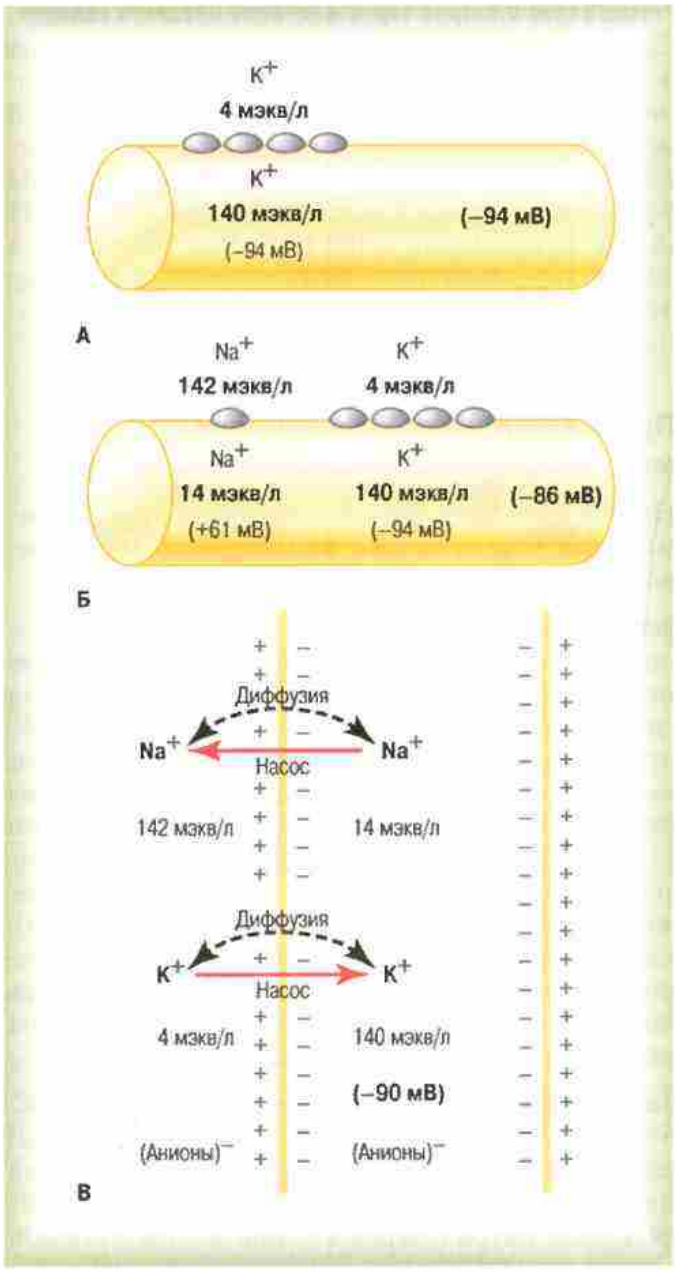


Рис. 5–5

Формирование мембранных потенциалов в нервных волокнах при трех условиях. **А.** Мембранный потенциал связан с диффузией только ионов калия. **Б.** Мембранный потенциал связан с диффузией и ионов натрия, и ионов калия. **В.** Мембранный потенциал связан с диффузией обоих ионов на фоне активного их транспорта Na^+/K^+-насосом

градиент концентрации для натрия и калия через мембрану нервного волокна в покое:

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

Соответственно, отношение концентраций двух ионов внутри и снаружи составляет:

$$Na^+_{внутри} / Na^+_{снаружи} = 0{,}1$$
$$K^+_{внутри} / K^+_{снаружи} = 35{,}0$$

Утечка калия и натрия через мембрану нервного волокна. Справа на рис. 5–4 показан канальный белок в мембране нервного волокна, называемый *каналом калий-натриевой утечки*, через который могут проходить ионы калия и натрия. Особенно существенна утечка калия, поскольку каналы более проницаемы для ионов калия, чем натрия (в норме примерно в 100 раз). Как обсуждается далее, это различие в проницаемости чрезвычайно важно для определения уровня нормального мембранного потенциала покоя.

Происхождение нормального мембранного потенциала покоя

На рис. 5–5 представлены факторы, необходимые для установления нормального мембранного потенциала покоя –90 мВ.

Вклад калиевого диффузионного потенциала. Предположим, что единственным движением ионов через мембрану является диффузия ионов калия (рис. 5–5А) с помощью открытых каналов между символами калия (K^+) внутри и снаружи мембраны. В связи с высоким отношением концентраций ионов калия внутри и снаружи (35 : 1) соответствующий этому отношению потенциал Нернста равен –94 мВ (результат умножения логарифма 35, равного 1,54, на –61 мВ). Следовательно, если бы единственным фактором, создающим потенциал покоя, являлись ионы калия, потенциал *внутри волокна* был бы равен –94 мВ, как показано на рисунке.

Вклад диффузии натрия через мембрану нерва. На рис. 5–5Б ситуация дополнена небольшой проницаемостью мембраны нервного волокна для ионов натрия, связанной с незначительной диффузией ионов натрия через каналы K^+/Na^+-утечки. Отношение концентраций ионов натрия внутри и снаружи мембраны составляет 0,1, следовательно, расчетный потенциал Нернста внутри мембраны равен +61 мВ. Но на рис. 5–5Б показан также потенциал Нернста для диффузии ионов калия, равный –94 мВ. Как они взаимодействуют друг с другом, и каков будет суммарный потенциал? Для ответа нужно использовать уравнение Гольдмана, приведенное ранее. Интуитивно можно предположить, что если мембрана высокопроницаема для ионов калия и лишь слегка проницаема для ионов натрия, то диффузия ионов калия вносит гораздо больший вклад в создание мембранного потенциала, чем диффузия ионов натрия. В норме проницаемость мембраны нервного волокна для ионов калия примерно в 100 раз выше, чем для ионов натрия. Использование этого значения в уравнении Гольдмана дает потенциал внутри мембраны около –86 мВ, что весьма близко к величине калиевого потенциала, показанного на рисунке.

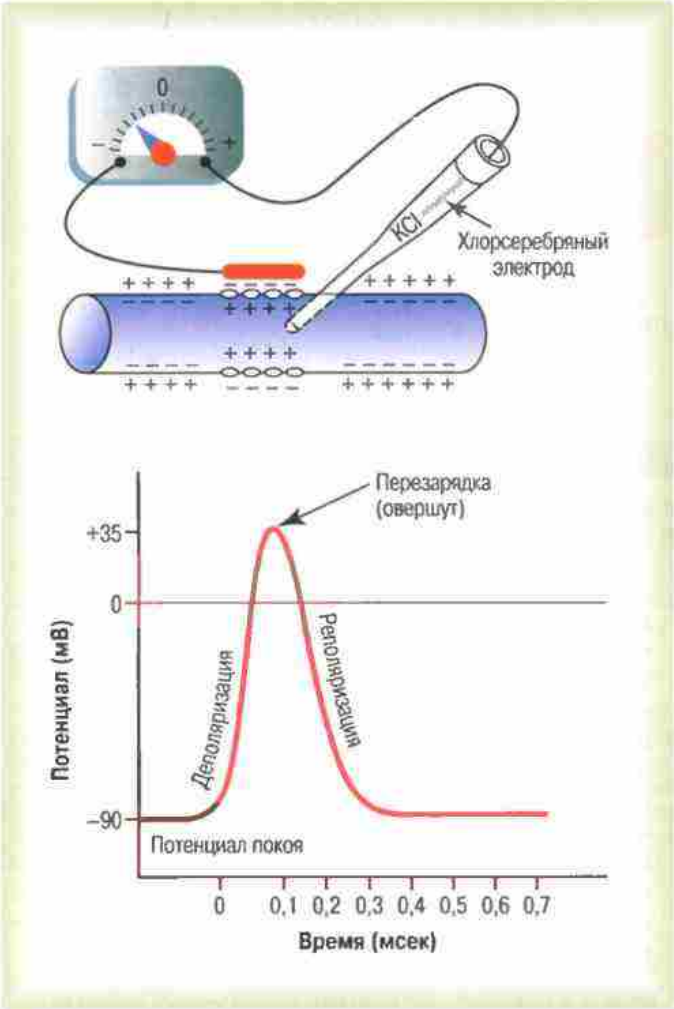


Рис. 5–6

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

Вклад натрий-калиевого насоса. Как показано на рис. 5–5В, Na^+/K^+-насос обеспечивает дополнительный вклад в величину потенциала покоя за счет постоянного выкачивания 3 ионов натрия наружу в обмен на закачивание внутрь 2 ионов калия, что является причиной постоянной потери положительных зарядов с внутренней стороны мембраны. Это увеличивает степень электроотрицательности внутри мембраны примерно на –4 мВ в дополнение к создаваемой простой диффузией. Следовательно, как показано на рис. 5–5В, суммарный мембранный потенциал при совместном действии всех факторов составляет –90 мВ.

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

Потенциал действия нервного волокна

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

В верхней части рис. 5–6 показаны изменения, возникающие на мембране во время потенциала действия, с переносом положительных зарядов внутрь волокна вначале и возвращением положительных зарядов наружу в конце. В нижней части рис. 5–6 графически представлены последовательные изменения мембранного потенциала в течение нескольких 1/10000 сек, иллюстрирующие взрывное начало потенциала действия и почти столь же быстрое восстановление.

Стадия покоя. Эта стадия представлена мембранным потенциалом покоя, который предшествует потенциалу действия. Мембрана во время этой стадии поляризована в связи с наличием отрицательного мембранного потенциала, равного –90 мВ.

Фаза деполяризации. В это время мембрана внезапно становится высокопроницаемой для ионов натрия, позволяя огромному числу положительно заряженных ионов натрия диффундировать внутрь аксона. Нормальное поляризованное состояние в –90 мВ немедленно нейтрализуется поступающими внутрь положительно заряженными ионами натрия, в результате потенциал стремительно нарастает в положительном направлении. Этот процесс называют *деполяризацией*. В крупных нервных волокнах значительный избыток входящих внутрь положительных ионов натрия обычно приводит к тому, что мембранный потенциал «проскакивает» за пределы нулевого уровня, становясь слегка положительным. В некоторых более мелких волокнах, как и в большинстве нейронов центральной нервной системы, потенциал достигает нулевого уровня, не «перескакивая» его.

Фаза реполяризации. В течение нескольких долей миллисекунды после резкого повышения проницаемости мембраны для ионов натрия, натриевые каналы начинают закрываться, а калиевые — открываться. В результате быстрая диффузия ионов калия наружу восстанавливает нормальный отрицательный мембранный потенциал покоя. Этот процесс называют *реполяризацией* мембраны.

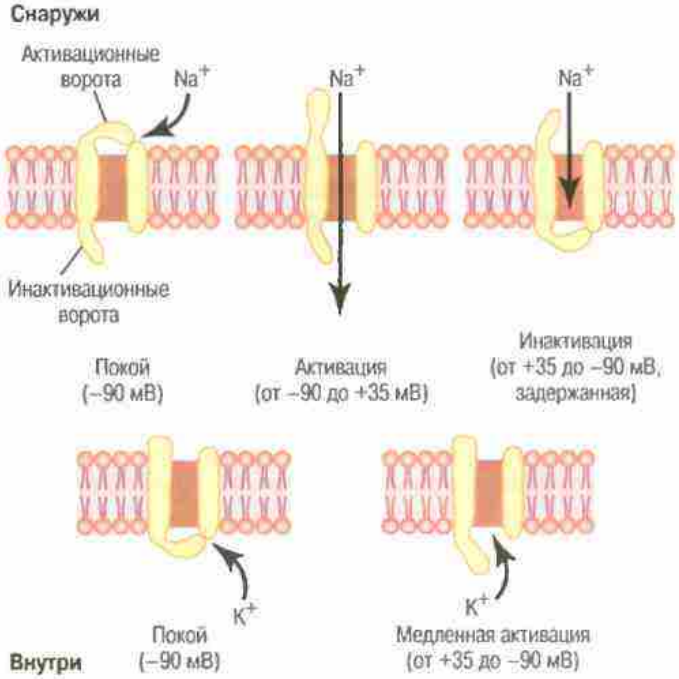


Рис. 5–7

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

Для более полного понимания факторов, являющихся причиной деполяризации и реполяризации, необходимо изучить особенности двух других типов транспортных каналов в мембране нервного волокна: электроуправляемых натриевых и калиевых каналов.

Электроуправляемые натриевые и калиевые каналы

Необходимым участником процессов деполяризации и реполяризации во время развития потенциала действия в мембране нервного волокна является *электроуправляемый натриевый канал. Электроуправляемый калиевый канал* также играет важную роль в увеличении скорости реполяризации мембраны. *Оба типа электроуправляемых каналов существуют дополнительно к Na^+/K^+ -насосу и каналам K^+/Na^+-утечки.*

Электроуправляемый натриевый канал. Активация и инактивация канала

В верхней части рис. 5–7 показан электроуправляемый натриевый канал в трех различных состояниях. Этот канал имеет двое ворот: одни — вблизи наружной части канала, которые называют *активационными воротами*, другие — у внутренней части канала, которые называют *инактивационными воротами*. В верхней левой

части рисунка изображено состояние этих ворот в покое, когда мембранный потенциал покоя равен –90 мВ. В этих условиях активационные ворота закрыты и препятствуют поступлению ионов натрия внутрь волокна.

Активация натриевого канала. Когда мембранный потенциал покоя смещается в направлении менее отрицательных значений, поднимаясь от –90 мВ в сторону нуля, на определенном уровне (обычно между –70 и –50 мВ) происходит внезапное конформационное изменение активационных ворот, в результате они переходят в полностью открытое состояние. Это состояние называют *активированным состоянием* канала, при котором ионы натрия могут свободно входить через него внутрь волокна; при этом натриевая проницаемость мембраны возрастает в диапазоне от 500 до 5000 раз.

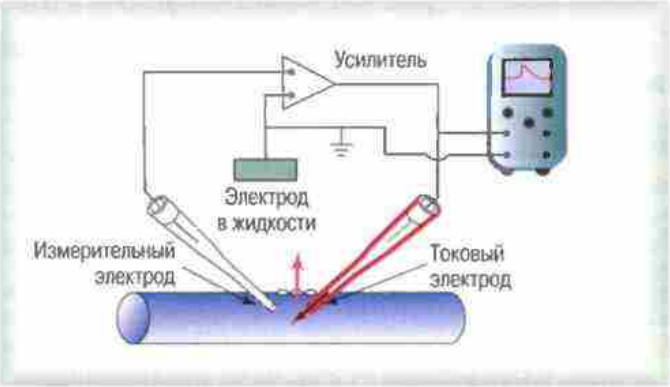


Рис. 5–8

Метод фиксации потенциалов для изучения ионных токов через специфические каналы

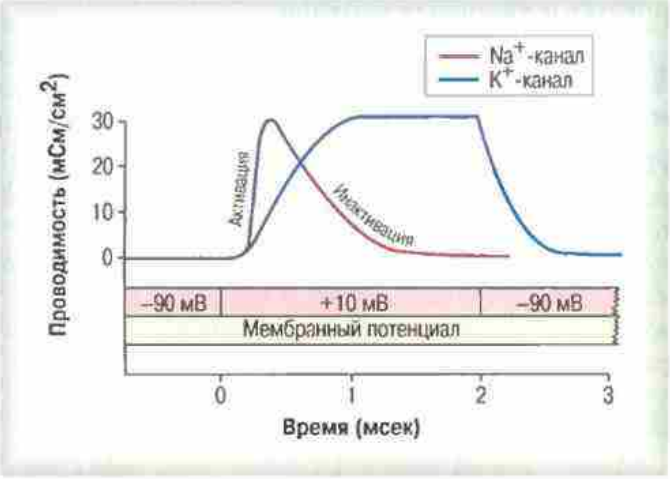


Рис. 5–9

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

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

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

Электроуправляемый калиевый канал и его активация

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

Метод фиксации потенциала, позволяющий исследовать влияние уровня потенциала на открытие и закрытие электроуправляемых каналов. Первое исследование, которое привело к количественному пониманию ра-

боты натриевых и калиевых каналов, было настолько оригинальным, что выполнившие его ученые Ходжкин (Hodgkin) и Хаксли (Huxley) были удостоены Нобелевской премии. Сущность этих исследований показана на рис. 5–8 и 5–9.

На рис. 5–8 представлена схема экспериментальной установки для фиксации напряжения («вольт-кламп»), которую обычно используют для измерения величины ионных токов, протекающих через различные каналы. При использовании этого метода внутрь нервного волокна вводят два электрода. С помощью одного из них измеряют величину мембранного потенциала, а через другой пропускают ток внутрь волокна или из него. Эта систему используют следующим образом. Исследователь решает, какой потенциал нужно установить внутри нервного волокна. Электронную часть аппарата настраивают на заданный потенциал, при этом через токовый электрод автоматически вводится положительный или отрицательный электрический ток такой величины, которая требуется для поддержания измеряемого другим электродом потенциала на уровне, установленном оператором. Когда мембранный потенциал с помощью этой системы внезапно повышается с –90 мВ до нуля, электроуправляемые ворота натриевых и калиевых каналов открываются, и ионы натрия и калия текут через каналы. Чтобы противостоять влиянию движения этих ионов на уровень внутриклеточного потенциала, через токовый электрод автоматически вводится электрический ток, необходимый для удержания внутриклеточного потенциала на заданном нулевом уровне. Для достижения этого результата инъецируемый ток должен быть равен суммарному току, протекающему через мембранные каналы, но иметь противоположную полярность. С целью измерения величины тока, протекающего в каждый момент, токовый электрод соединяется с осциллоскопом, который регистрирует протекающий ток (как видно на экране осциллографа, показанного на рис. 5–8). Наконец, исследователь может изменять концентрации ионов относительно нормального уровня внутри или снаружи волокна и вновь повторять эксперимент. Это легко сделать при использовании в эксперименте крупных нервных волокон ракообразных, особенно гигантского аксона кальмара, диаметр которого иногда достигает 1 мм. Когда в растворах внутри и снаружи аксона кальмара единственным ионом, проникающим через мембрану, является натрий, система «вольт-кламп» измеряет ток, протекающий только через натриевые каналы. Когда единственным проникающим ионом является калий, измеряется ток, протекающий только через калиевые каналы.

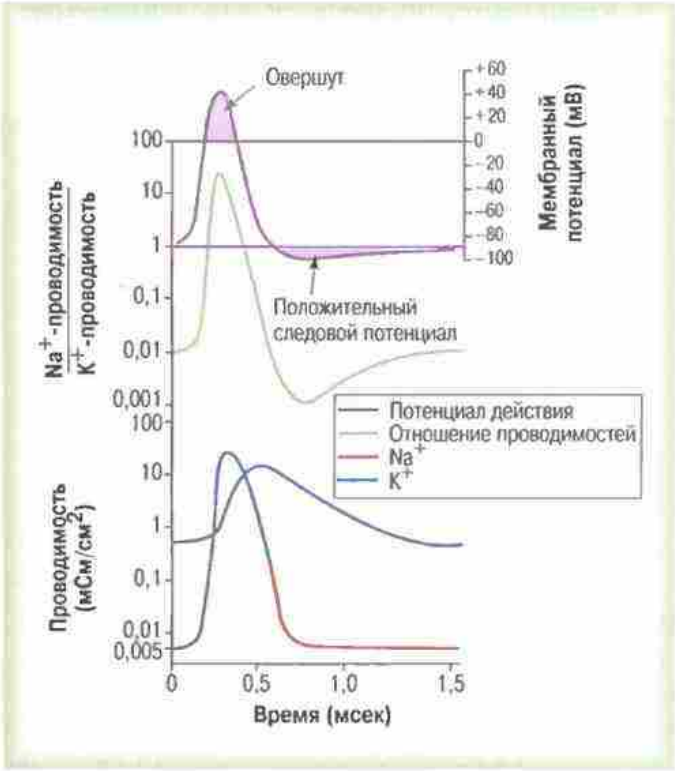


Рис. 5–10

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

Другим способом изучения тока ионов через особый тип каналов является блокирование каналов разных типов. Например, натриевые каналы можно блокировать с помощью так называемого *тетродотоксина* при действии его снаружи клеточной мембраны, где расположены активационные ворота для ионов натрия. И наоборот, *тетраэтиламмоний* блокирует калиевые каналы при действии токсина изнутри нервного волокна.

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

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

Последовательность событий, лежащих в основе потенциала действия

На рис. 5–10 в обобщенной форме показаны последовательные события, возникающие во время и вскоре после потенциала действия. В нижней части рисунка показаны изменения проводимости мембраны для ионов натрия и калия. В покое до начала потенциала действия проводимость мембраны для ионов калия в 50–100 раз выше, чем для ионов натрия. Это связано со значительно более высокой проницаемостью каналов утечки для ионов калия по сравнению с ионами натрия. Однако при возникновении потенциала действия натриевые каналы мгновенно активируются, и проводимость мембраны для ионов натрия возрастает до 5000 раз. Затем в течение долей миллисекунды процесс инактивации закрывает натриевые каналы. Начало развития потенциала действия также влияет на электроуправляемые калиевые каналы, при этом их более медленное открытие начинается через долю миллисекунды после открытия натриевых каналов. В конце потенциала действия возврат мембранного потенциала к отрицательному уровню заставляет калиевые каналы опять вернуться к своему исходному закрытому состоянию, но лишь после задержки длительностью в миллисекунду или более.

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

Роль других ионов в развитии потенциала действия

До сих пор мы рассматривали значение лишь ионов натрия и калия в генерации потенциала действия. Следует обсудить, по крайней мере, два других типа ионов: отрицательно заряженные анионы и ионы кальция.

Непроникающие через мембрану отрицательно заряженные ионы (анионы) внутри аксона. Внутри аксона много отрицательно заряженных ионов, которые не могут проходить через мембранные каналы: анионы белковых молекул и многих органических фосфатных, а также сульфатных соединений и др. Поскольку эти ионы не могут покинуть аксон, любой недостаток положительных ионов внутри клетки приводит к избытку непроникающих через мембрану отрицательных ионов. Следовательно, анионы ответственны за отрицательный заряд внутри волокна при наличии общего дефицита положительно заряженных ионов калия и других положительных ионов.

Ионы кальция. Мембраны почти всех клеток организма имеют кальциевый насос, подобный натриевому насосу, а в некоторых клетках ионы кальция совместно с ионами натрия (или вместо них) участвуют в развитии потенциала действия. Кальциевый насос, как и натриевый, перекачивает ионы кальция изнутри клеточной мембраны наружу (или внутрь эндоплазматического ретикулума клетки), создавая градиент концентрации ионов кальция, равным примерно 10000 раз. При этом внутри клетки концентрация кальция составляет около 10^{-7} М по сравнению с внешней концентрацией, равной примерно 10^{-3} М.

Кроме того, имеются электроуправляемые кальциевые каналы. Эти каналы несколько про-

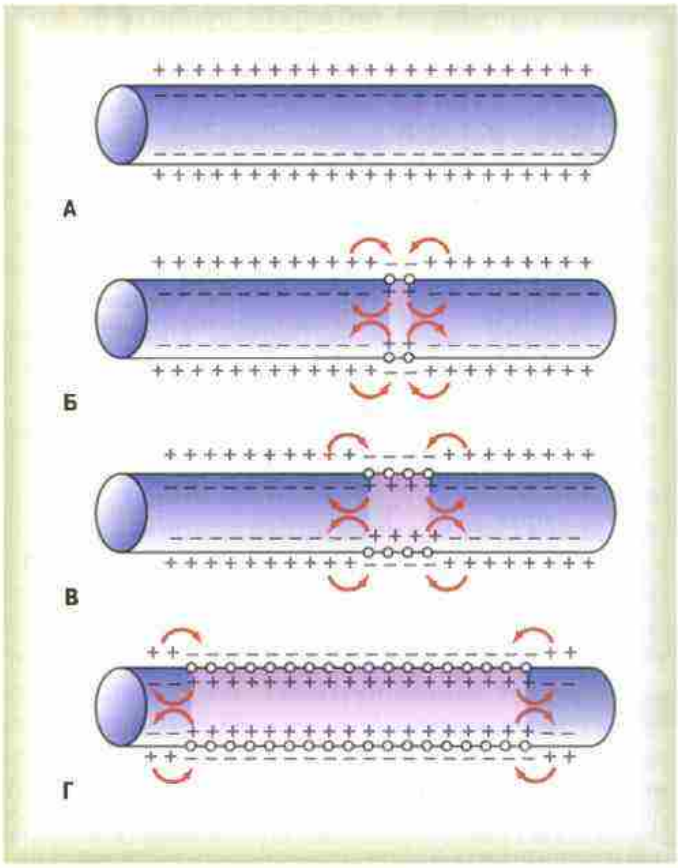


Рис. 5–11

Распространение потенциалов действия в обоих направлениях вдоль проводящего волокна

ницаемы как для ионов натрия, так и для ионов кальция. Когда они открыты, оба иона поступают внутрь волокна, поэтому эти каналы также называют *Ca^{2+}/Na^{+}-каналами.* Кальциевые каналы активируются медленно, на их активацию требуется примерно в 10–20 раз больше времени, чем для натриевых каналов. В связи с этим их называют *медленными каналами* (в противоположность натриевым каналам, называемым *быстрыми каналами*).

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

Повышенная проницаемость натриевых каналов при недостатке ионов кальция. Концентрация ионов кальция во внеклеточной жидкости также оказывает существенное влияние на уровень потенциала, при котором происходит активация натриевых каналов. В условиях недостатка ионов кальция натриевые каналы активируются при очень небольшом повышении мембранного потенциала от нормы (сильно отрицательного уровня). Следовательно, нервное волокно становится высоковозбудимым, временами спонтанно разряжаясь повторными импульсами без раздражения. В действительности, лишь при падении концентрации ионов кальция на 50% ниже нормы в некоторых периферических нервах появляются спонтанные разряды, часто приводящие к мышечной тетании. Иногда это приводит к летальному исходу из-за тетанического сокращения дыхательных мышц.

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

Возникновение потенциала действия

До сих пор мы обсуждали изменения натриевой и калиевой проницаемости мембраны при развитии потенциала действия, не объясняя, что стимулирует его возникновение. Перейдем к объяснению.

Порочный круг положительной обратной связи открывает натриевые каналы. Во-первых, в покое потенциалы действия в мембране нормального нервного волокна не возникают. Однако любое воздействие, вызывающее достаточное смещение мембранного потенциала от –90 мВ к нулю, ведет к открытию многих электроуправляемых натриевых каналов. Это обеспечивает быстрый вход ионов натрия внутрь волокна и ведет к дальнейшему подъему мембранного потенциала. В результате число открытых электроуправляемых натриевых каналов возрастает, что сопровождается дальнейшим увеличением потока ионов натрия внутрь. Этот процесс представляет собой так называемый *порочный круг с положительной обратной связью*, который, если обратная связь достаточно сильна, продолжается до тех пор, пока не активируются все электроуправляемые натриевые каналы. Затем в течение следующей доли миллисекунды увеличение мембранного потенциала вызывает закрытие натриевых и открытие калиевых каналов, и потенциал действия вскоре завершается.

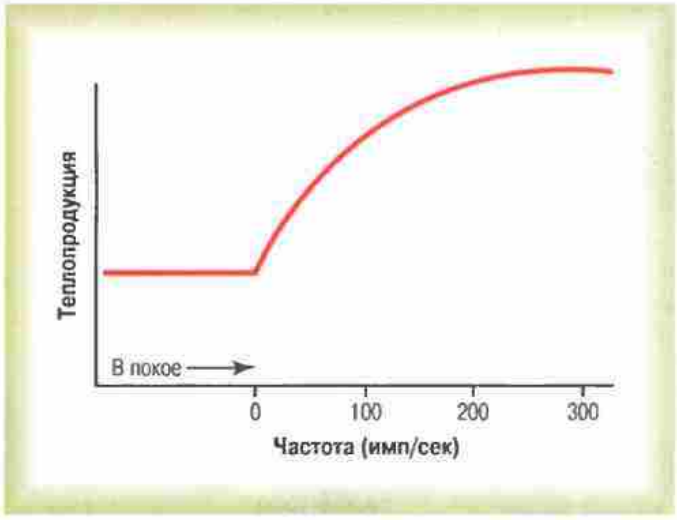


Рис. 5–12

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

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

Распространение потенциала действия

В предыдущих разделах мы обсуждали процесс возникновения потенциала действия в одном участке мембраны. Однако потенциал действия, возникший в любом участке возбудимой мембраны, обычно возбуждает прилегающие части мембраны, приводя к распространению потен-

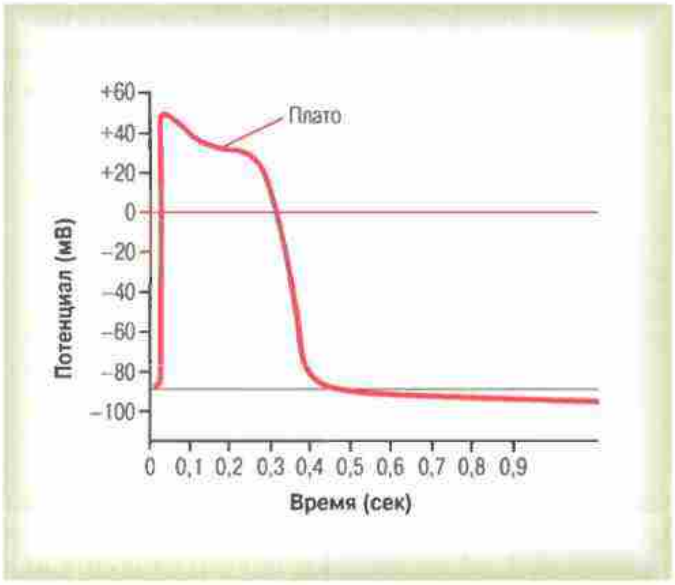


Рис. 5–13

Потенциал действия волокна Пуркинье сердца с характерным для него плато

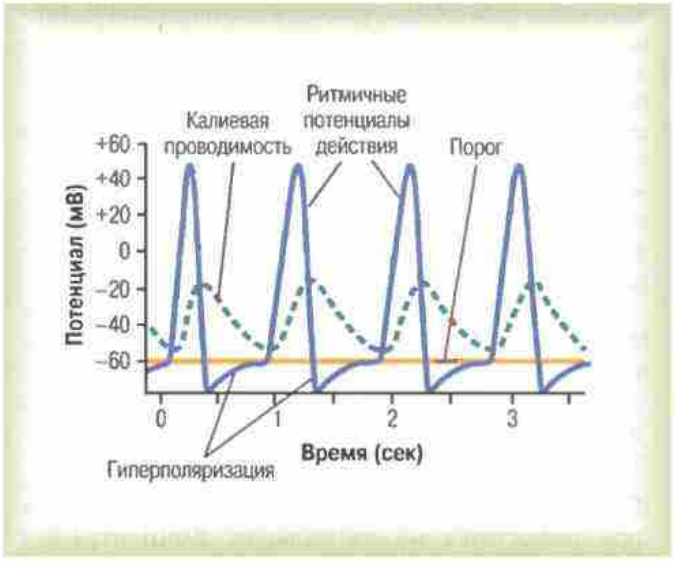


Рис. 5–14

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

циала действия по мембране. Этот механизм демонстрирует рис. 5–11. На рис. 5–11А показано нервное волокно в покое, а на рис. 5–11Б — нервное волокно, возбужденное в средней его части, т.е. в середине волокна резко увеличена проницаемость для натрия. Стрелками показаны *локальные круговые токи*, протекающие от деполяризованных областей мембраны к прилегающим невозбужденным ее областям. Эти токи возникают в связи с переносом через деполяризованную мембрану положительных электрических зарядов в виде диффундирующих внутрь волокна ионов натрия, которые затем распространяются на протяжении нескольких миллиметров в обоих направлениях вдоль оси аксона. В крупных миелинизированных нервных волокнах эти положительные заряды на расстоянии 1–3 мм повышают мембранный потенциал до значений выше пороговых. В результате в этих новых областях немедленно открываются натриевые каналы, как показано на рис. 5–11В и Г, что и лежит в основе распространения потенциала действия. Эти вновь деполяризованные области усиливают локальные круговые токи, текущие дальше вдоль мембраны, постепенно деполяризуя все более отдаленные ее участки. Таким образом, процесс деполяризации распространяется по всей длине волокна. Это проведение деполяризации вдоль нервного или мышечного волокна называют *нервным*, или *мышечным*, *импульсом*, соответственно.

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

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

Полное восстановление градиента концентрации ионов натрия и калия после потенциалов действия. Важность энергетического метаболизма

Проведение каждого потенциала действия вдоль нервного волокна слегка уменьшает разницу концентраций ионов натрия и калия внутри и снаружи мембраны, поскольку ионы натрия диффундируют внутрь во время деполяризации, а ионы калия — наружу во время

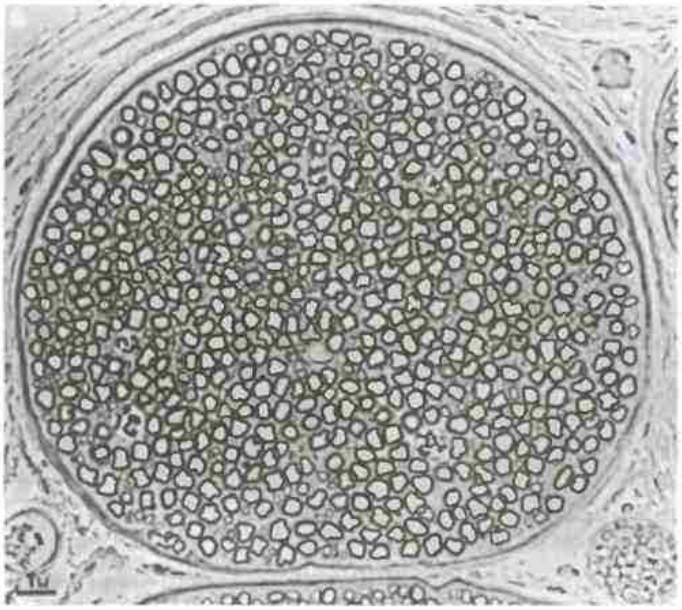


Рис. 5–15

Поперечное сечение небольшого нервного ствола, содержащего миелинизированные и немиелинизированные волокна

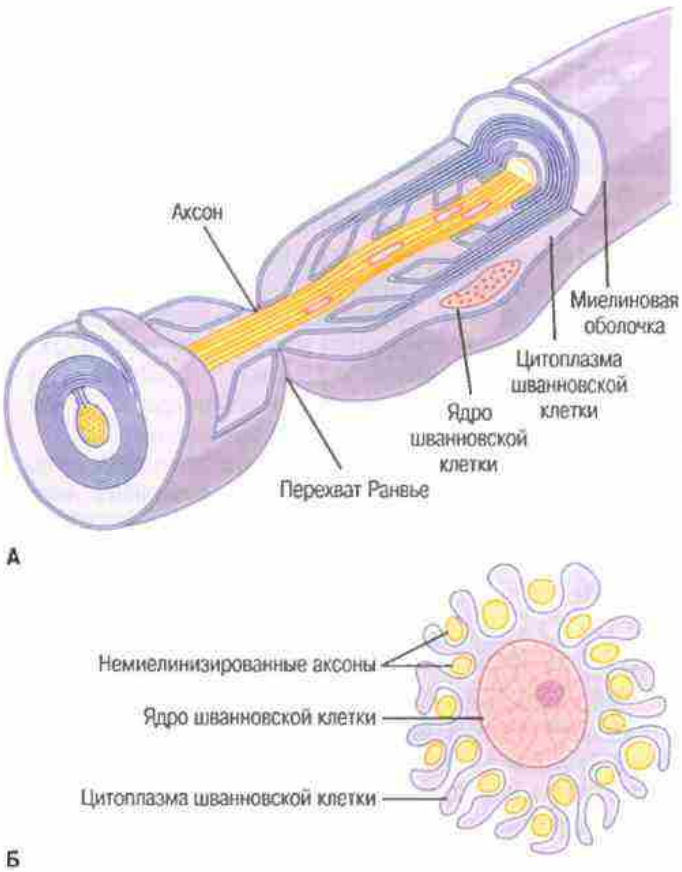


Рис. 5–16

Значение шванновских клеток для изоляции нервных волокон. **А.** Накручивание мембраны шванновской клетки на крупный аксон формирует миелиновую оболочку миелинизированного нервного волокна. **Б.** Частичная закрутка мембраны и цитоплазмы шванновской клетки вокруг множества немиелинизированных нервных волокон (показано в поперечном сечении) [Leeson T.S., Leeson R. Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1979]

реполяризации. Для одиночного потенциала действия эти изменения столь малы, что их нельзя измерить. Действительно, от 100 тыс. до 50 млн импульсов могут пройти по крупному нервному волокну, прежде чем разности концентраций достигнут уровня, при котором проведение потенциала действия прекращается. Несмотря на это, со временем возникает необходимость восстановить разность концентраций для ионов натрия и калия по обе стороны мембраны. Это обеспечивается работой Na^+/K^+-насоса так же, как было изложено в предыдущей главе для первичного возникновения потенциала покоя. Это значит, что ионы натрия, вошедшие в клетку во время потенциала действия, и ионы калия, вышедшие наружу, должны быть возвращены Na^+/K^+-насосом в их исходное положение. Поскольку для работы этого насоса необходима энергия, «подзарядка» нервного волокна является активным метаболическим процессом, использующим энергию, доставляемую энергетической системой клетки, синтезирующей аденозинтрифосфат. На рис. 5–12 показано, что при повышении частоты импульсов нервное волокно продуцирует избыток тепла, который является мерой расхода энергии на подзарядку.

Особым свойством Na^+/K^+-насоса является резкое усиление уровня его активности при появлении избытка ионов натрия внутри волокна. Действительно, активность насоса повышается пропорционально примерно *третьей степени изменения* внутриклеточной концентрации ионов натрия. Это значит, что при повышении внутренней концентрации ионов натрия от 10 до 20 мэкв/л активность насоса не просто удваивается, а возрастает примерно в 8 раз. Отсюда легко понять, каким образом процесс «подзарядки» нервного волокна может быстро приводиться в действие всякий раз, когда разность концентраций ионов натрия и калия начинает «истощаться».

Плато в некоторых потенциалах действия

Иногда возбужденная мембрана не реполяризуется немедленно после деполяризации; вместо этого потенциал остается вблизи пика потенциала действия, на уровне плато, в течение многих миллисекунд, и только после этого начинается реполяризация (рис. 5–13). Отчетливо видно, что плато значительно увеличивает период реполяризации. Такой тип потенциала действия характерен для сердечных мышечных волокон, где длительность плато достигает 0,2–0,3 сек, и возникающее при этом сокращение сердечной мышцы продолжается столь же долго.

Причиной плато является комбинация нескольких факторов. Во-первых, в сердечной

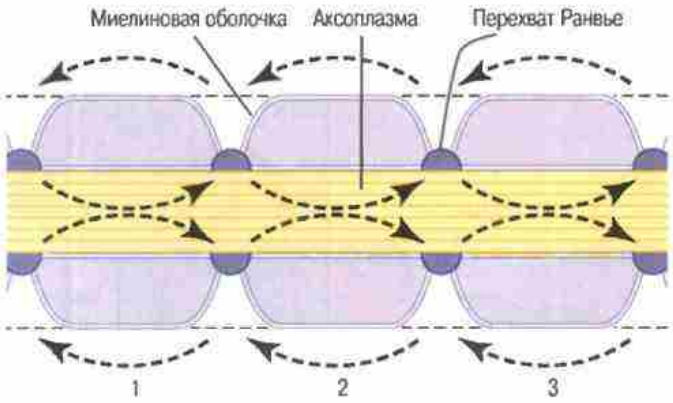


Рис. 5–17

Сальтаторное проведение по миелинизированному аксону. Стрелки указывают направление движения электрического тока от перехвата к перехвату

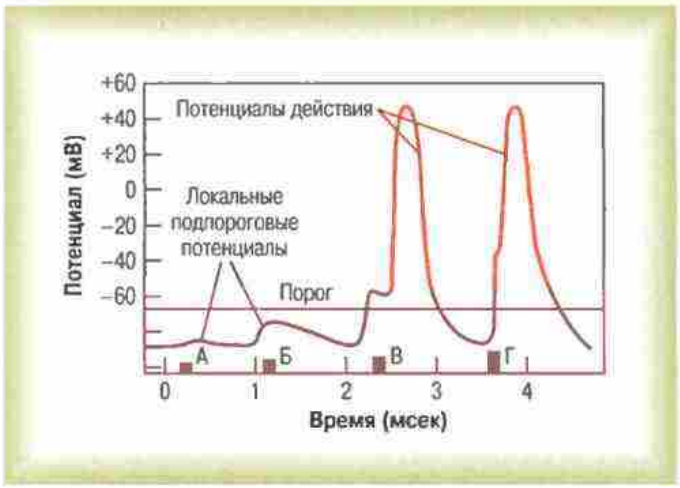


Рис. 5–18

Значение увеличения силы стимула для возникновения потенциала действия. Развитие локальных подпороговых потенциалов в ответ на стимулы, сила которых ниже порогового значения, необходимого для появления потенциала действия

мышце в процессе деполяризации участвуют два типа каналов: (1) обычные электроуправляемые натриевые каналы, называемые *быстрыми каналами*; (2) электроуправляемые Ca^{2+}/Na^{+}-каналы, которые открываются медленно, и потому их называют *медленными каналами*. Открытие быстрых каналов обеспечивает восходящую часть потенциала действия, а медленные, длительно остающиеся открытыми Ca^{2+}/Na^{+}-каналы, через которые внутрь волокна входят главным образом ионы кальция, отвечают за плато потенциала действия.

Второй возможный фактор, частично ответственный за плато: электроуправляемые калиевые каналы открываются медленнее, чем обычно, часто практически не открываясь до конца плато. Это задерживает возвращение мембранного потенциала к его нормальному отрицательному значению –80–90 мВ.

Ритмическая активность некоторых возбудимых тканей. Периодически повторяющийся разряд

Периодическое самовозбуждение в норме характерно для сердца, большинства гладких мышц и многих нейронов центральной нервной системы. Эти ритмические разряды являются причиной: (1) ритмического сокращения сердца; (2) ритмической перистальтики кишечника; (3) таких нервных явлений, как ритм дыхания.

Кроме того, почти все другие возбудимые ткани могут периодически возбуждаться, если порог стимуляции тканевых клеток в достаточной мере снижается. Например, даже крупные нервные волокна и волокна скелетной мышцы, которые в обычных условиях высоко стабильны, периодически возбуждаются при помещении их в раствор, содержащий лекарственный препарат вератрин, или при падении концентрации ионов кальция ниже критического уровня. В обоих случаях повышается натриевая проницаемость мембраны.

Процесс повторного самовозбуждения необходим для спонтанной ритмической активности. Для возникновения спонтанной ритмической активности мембрана даже в ее естественном состоянии должна быть достаточно проницаема для ионов натрия (или для ионов кальция и натрия через медленные Ca^{2+}/Na^{+}-каналы), что позволяет ей автоматически деполяризоваться. Так, на рис. 5–14 видно, что уровень мембранного потенциала покоя в клетках водителя ритма сердца составляет лишь –60–70 мВ. Это недостаточно отрицательный потенциал для сохранения всех натриевых и кальциевых каналов в закрытом состоянии. В связи с этим происходит следующая последовательность событий: (1) часть ионов натрия и кальция поступает внутрь; (2) возникающее при этом смещение мембранного потенциала в положительном направлении повышает проницаемость мембраны; (3) еще больше ионов поступает внутрь; (4) проницаемость повышается еще больше, и это продолжается до тех пор, пока не генерируется потенциал действия. Затем в конце потенциала действия мембрана реполяризуется. После некоторой задержки длительностью в миллисекунды или секунды спонтанная возбудимость приводит к повторной деполяризации, и вновь возникает потенциал действия. Этот цикл повторяется снова и снова, что является причиной самопроизвольного ритмичного возбуждения возбудимой ткани.

Почему мембрана водителя ритма не деполяризуется немедленно после ее реполяризации, что задерживает этот процесс примерно на се-

кунду до возникновения очередного потенциала действия? Ответ можно найти при внимательном рассмотрении кривой калиевой проводимости на рис. 5–14. Видно, что к концу каждого потенциала действия и в течение короткого периода после него мембрана становится высокопроницаемой для ионов калия. Избыточный выход ионов калия выносит множество положительных зарядов наружу мембраны, приводя к значительному увеличению отрицательного заряда внутри волокна. Это продолжается почти секунду после завершения предшествующего потенциала действия, что приближает мембранный потенциал к уровню потенциала Нернста для калия. Такое изменение потенциала, называемое *гиперполяризацией*, также показано на рис. 5–14. На фоне этого состояния повторное возбуждение не происходит. Однако, как видно на рисунке, избыточное увеличение калиевой проводимости (и состояние гиперполяризации) после каждого потенциала действия постепенно исчезает, что позволяет мембранному потенциалу вновь повышаться до *порога* возбуждения. В этот момент возникает новый потенциал действия, и процесс повторяется вновь.

Особые характеристики передачи сигналов в нервных стволах

Миелинизированные и немиелинизированные нервные волокна. На рис. 5–15 показан поперечный срез типичного небольшого нерва, на котором видно много крупных нервных волокон, составляющих бóльшую часть среза. Однако при более внимательном рассмотрении между крупными волокнами можно обнаружить множество очень мелких волокон. Крупные волокна миелинизированы, мелкие — немиелинизированы. В среднем нервный ствол содержит вдвое больше немиелинизированных (безмякотных) нервных волокон, чем миелинизированных (мякотных).

На рис. 5–16 показано типичное миелинизированное волокно. Центральной его частью является *аксон*, по мембране которого проводится потенциал действия. Аксон заполнен *аксоплазмой* — вязкой внутриклеточной жидкостью. Аксон окружен *миелиновой оболочкой*, которая часто много толще, чем сам аксон. Примерно через каждые 1–3 мм вдоль миелиновой оболочки имеется *перехват Ранвье*.

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

Сальтаторное проведение в миелиновых волокнах от перехвата к перехвату. Ионы практически не могут проходить через толстую миелиновую оболочку мякотных волокон, однако они легко диффундируют через перехваты Ранвье. Следовательно, потенциалы действия возникают *только в перехватах* и проводятся от перехвата к перехвату (рис. 5–17); это называют *сальтаторным* (*скачкообразным*) *проведением*. В этом случае электрический ток течет через внеклеточную жидкость

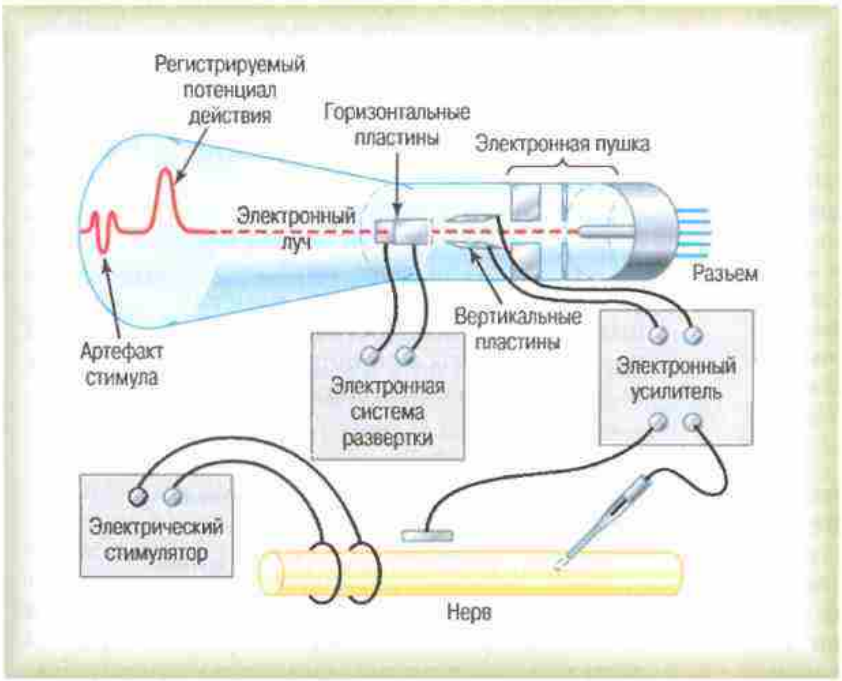


Рис. 5–19

Катодно-лучевой осциллоскоп для регистрации быстрых потенциалов действия

снаружи от миелиновой оболочки, а также через аксоплазму внутри аксона от перехвата к перехвату, последовательно возбуждая один перехват за другим. Таким образом, нервный импульс как будто прыгает по волокну, на основании этого и появился термин *«сальтаторное проведение»*.

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

Существует другая особенность сальтаторного проведения в крупных миелинизированных волокнах: отличная изоляция, обеспечиваемая миелиновой оболочкой, и 50-кратное снижение мембранной емкости позволяют осуществлять реполяризацию путем перемещения очень незначительного числа ионов.

Скорость проведения в нервных волокнах. Скорость проведения в нервных волокнах колеблется от 0,25 м/сек в очень тонких немиелинизированных волокнах до 100 м (длина футбольного поля) в 1 сек в очень толстых миелинизированных волокнах.

Возбуждение — процесс возникновения потенциала действия

По существу, любой фактор, способный вызвать диффузию достаточного числа ионов натрия через мембрану внутрь клетки, может «запустить» автоматическое регенеративное открытие натриевых каналов. Это возможно в результате влияний на мембрану *механических*, *химических* или *электрических* раздражителей. Все они используются в разных участках тела для генерации потенциалов действия в нервах или мышцах: механическое давление — для возбуждения чувствительных нервных окончаний в коже, химические нейромедиаторы — для передачи сигналов от одного нейрона к другому в мозге, электрический ток — для передачи сигналов между прилежащими мышечными клетками в сердце и кишечнике. Чтобы понять процесс возбуждения, обсудим принципы электрической стимуляции.

Возбуждение нервного волокна отрицательно заряженным металлическим электродом. В условиях экспериментальной лаборатории обычным способом возбуждения нерва или мышцы является электрическое раздражение через размещенные на их поверхности два небольших электрода, один из которых — отрицательный, другой — положительный. В данном случае возбудимая мембрана стимулируется отрицательным электродом.

Рассмотрим причины влияния отрицательного электрода. Вспомните, что потенциал действия инициируется открытием электроуправляемых натриевых каналов, а эти каналы, как известно, открываются при понижении нормального потенциала покоя мембраны. Ток отрицательного электрода снижает положительный потенциал на наружной стороне мембраны, приближая его к отрицательному значению потенциала внутри волокна. Это уменьшает трансмембранную разность потенциалов и открывает натриевые каналы, в результате возникает потенциал действия. Напротив, у положительного электрода, где на наружную поверхность мембраны нерва попадают положительные заряды, трансмембранная разность потенциалов не уменьшается, а повышается. Следовательно, здесь возникает гиперполяризация — состояние, снижающее возбудимость, что не способствует развитию потенциала действия.

Порог возбуждения и локальные потенциалы. Слабый отрицательный электрический стимул может не возбудить волокно. Однако при усилении стимула наступает момент, когда возбуждение возникает. На рис. 5–18 показано влияние последовательно наносимых стимулов возрастающей силы. Очень слабый стимул в точке А изменяет мембранный потенциал с –90 до –85 мВ, но этого изменения недостаточно для развития автоматических регенеративных процессов, необходимых для возникновения потенциала действия. В точке Б сила стимула больше, однако интенсивность его все же недостаточна. Тем не менее, каждый из этих слабых стимулов вызывает местное изменение мембранного потенциала длительностью в 1 мсек и более. Эти местные изменения потенциала называют *локальными потенциалами*, но если они не способны вызвать потенциал действия, их называют *подпороговыми потенциалами*. В точке В на рис. 5–18 стимул еще сильнее. На этот раз локальный потенциал достиг минимального уровня, необходимого для возникновения потенциала действия, называемого *пороговым уровнем*, но потенциал действия возникает лишь после короткого латентного периода. В точке Г стимул еще сильнее, амплитуда локального потенциала больше, и потенциал действия возникает после более короткого латентного периода.

Следовательно, даже очень слабый стимул вызывает местные изменения мембранного потенциала, но интенсивность локального потенциала должна подняться до порогового уровня, прежде чем возникнет потенциал действия.

Рефрактерный период после потенциала действия, во время которого новый стимул не может вызывать возбуждение

В возбудимой ткани невозможно вызвать новый потенциал действия, пока мембрана возбужденного волокна остается деполяризованной в свя-

зи с развитием предыдущего потенциала действия. Это связано с тем, что вскоре после возникновения потенциала действия натриевые каналы (или кальциевые каналы, или оба типа каналов) инактивируются, и возбуждающий сигнал любой силы, действующий на ткань в этот момент, не может открыть инактивационные ворота. Единственным условием для их повторного открытия является возврат мембранного потенциала к исходному или близкому к исходному уровню. Затем в течение небольшой доли секунды инактивационные ворота каналов открываются, и становится возможным развитие нового потенциала действия.

Период, в течение которого нельзя вызвать второй потенциал действия даже сильным стимулом, называют *абсолютным рефрактерным периодом.* Для крупных миелинизированных нервных волокон этот период составляет примерно 1/2500 сек. Легко рассчитать, что такое волокно может максимально передавать около 2500 имп/сек.

Снижение возбудимости. Стабилизаторы и местные анестетики

Кроме факторов, повышающих возбудимость нервного волокна, существуют так называемые *мембраностабилизирующие факторы, способные снижать возбудимость.* Например, *высокая концентрация ионов кальция во внеклеточной жидкости* уменьшает проницаемость мембраны для ионов натрия, снижая возбудимость. В связи с этим ионы кальция называют *стабилизатором.*

Местные анестетики. К наиболее важным стабилизаторам относят многие вещества, используемые в клинике в качестве местных анестетиков, в состав которых входят *прокаин* и *тетракаин.* Большинство из них действуют непосредственно на активационные ворота натриевых каналов, затрудняя их открытие, что сопровождается снижением возбудимости мембран. После снижения возбудимости до уровня, при котором отношение *амплитуды потенциала действия к порогу возбуждения* (называемое фактором надежности) опускается ниже 1,0, импульсы по анестезированному нерву не проходят.

Регистрация мембранных потенциалов и потенциалов действия

Катодный осциллограф. Ранее в этой главе мы отмечали, что изменения мембранного потенциала во время генерации потенциала действия происходят чрезвычайно быстро. Действительно, развитие большей части комплекса потенциала действия в крупных нервных волокнах занимает менее 1/1000 сек. На некоторых рисунках данной главы показан электроизмерительный прибор, регистрирующий эти изменения потенциалов. Однако ясно, что реакции любого прибора, способного регистрировать потенциалы действия, должны быть чрезвычайно быстрыми. Для практических целей единственным широко используемым прибором, способным точно реагировать на быстрые изменения мембранного потенциала, является катодно-лучевой осциллоскоп.

На рис. 5–19 показаны основные компоненты катодно-лучевого осциллоскопа. Катодно-лучевая трубка состоит из *электронной пушки* и *флюоресцентного экрана,* который «бомбардируется» электронами. При ударе электронов о поверхность экрана флюоресцентный материал светится. Если луч электронов перемещается по экрану, вместе с ним движется яркое пятно света, оставляя на экране флюоресцирующую линию.

Кроме электронной пушки и флюоресцентной поверхности, катодно-лучевая трубка снабжена двумя парами электрически заряженных пластин. Одна пара расположена с обеих сторон от электронного луча, а другая — сверху и снизу. Соответствующие электронные усилители изменяют напряжение на этих пластинах таким образом, что электронный луч отклоняется вверх или вниз в ответ на электрические сигналы, приходящие от регистрирующих электродов. Под влиянием внутреннего электронного блока осциллоскопа луч электронов перемещается по экрану горизонтально с постоянной скоростью. При этом регистрируется кривая, которую видно на экране катодно-лучевой трубки рисунка, с временной разверткой по горизонтали и изменениями потенциалов, регистрируемых отводящими электродами, по вертикали. На левом конце кривой виден небольшой *артефакт стимула,* связанный с электрическим стимулом, который используется для вызова потенциала действия, справа на кривой — сам потенциал действия.

Литература

Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular Biology of the Cell. New York: Garland Science, 2002.

Grillner S. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. Nat Rev Neurosci 4:573, 2003.

Hodgkin A.L. The Conduction of the Nervous Impulse. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1963.

Hodgkin A.L., Huxley A.F. Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol (Lond) 117:500, 1952.

Kleber A.G., Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. Physiol Rev 84:431, 2004.

Lu Z. Mechanism of rectification in inward-rectifier K+ channels. Annu Rev Physiol 66:103, 2004.

Matthews G.G. Cellular Physiology of Nerve and Muscle. Malden, MA: Blackwell Science, 1998.

Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. Physiol Rev 83:117, 2003.

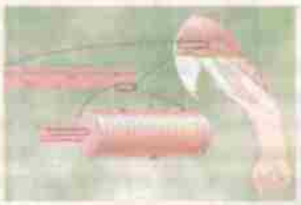
Poliak S., Peles E. The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. Nat Rev Neurosci 12:968, 2003.

Pollard T.D., Earnshaw W.C. Cell Biology. Philadelphia: Elsevier Science, 2002.

Ruff R.L. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. Ann N Y Acad Sci 998:1, 2003.

Xu-Friedman M.A., Regehr W.G. Structural contributions to short-term synaptic plasticity. Physiol Rev 84:69, 2004.

Сокращение скелетной мышцы



Около 40% массы тела человека составляют скелетные мышцы, и, вероятно, 10% приходится на долю гладких мышц и мышцы сердца. Некоторые из основных принципов сокращения являются общими для разных типов мышц. Эта глава посвящена в основном функции скелетных мышц; особые функции гладких мышц обсуждаются в главе 8, а сердечная мышца рассматривается в главе 9.

Физиологическая анатомия скелетной мышцы

Волокно скелетной мышцы

На рис. 6–1 показана схема организации скелетной мышцы. Все скелетные мышцы содержат множество волокон диаметром от 10 до 80 мкм. На рисунке также показано, что каждое из этих волокон состоит из последовательно соединенных более мелких элементов.

В большинстве скелетных мышц каждое волокно вытянуто во всю длину мышцы и, за исключением примерно 2%, обычно иннервируется лишь одним нервным окончанием вблизи середины волокна.

Сарколемма. Сарколеммой называют клеточную мембрану мышечного волокна. Она состоит из собственно мембраны клетки, называемой *плазматической мембраной*, и наружного покрытия из тонкого слоя полисахаридного материала, который содержит множество тонких коллагеновых нитей. На концах мышечного волокна этот поверхностный слой сарколеммы сливается с сухожильными волокнами. Сухожильные волокна, в свою очередь, собираются в пучки и формируют мышечные сухожилия, вплетающиеся в кости.

Миофибриллы. Нити актина и миозина. Каждое мышечное волокно содержит от нескольких сотен до нескольких тысяч *миофибрилл*, которые представлены на поперечном срезе в виде небольших светлых точек (рис. 6–1В). Каждая миофибрилла (рис. 6–1Г и Д) собрана примерно из 1500 смежных *нитей миозина* и 3000 *нитей актина*, представляющих собой большие полимеризованные белковые молекулы, ответственные за мышечное сокращение. Они видны в продольном сечении на электронной микрофотографии (рис. 6–2) и представлены схематически на рис. 6–1Д–М. Толстые нити на схемах — *миозиновые*, тонкие — *актиновые*.

Обратите внимание, что на рис. 6–1Д актиновые и миозиновые нити частично перекрываются, в связи с чем миофибриллы имеют чередующиеся светлые и темные полоски (рис. 6–2). Светлые полоски содержат только актиновые нити, их называют *I-полосками*, поскольку они *изотропны* в поляризованном свете. Темные полоски содержат миозиновые нити, а также концы актиновых нитей, которые частично накладываются на миозиновые нити. Эти полоски называют *А-по-*

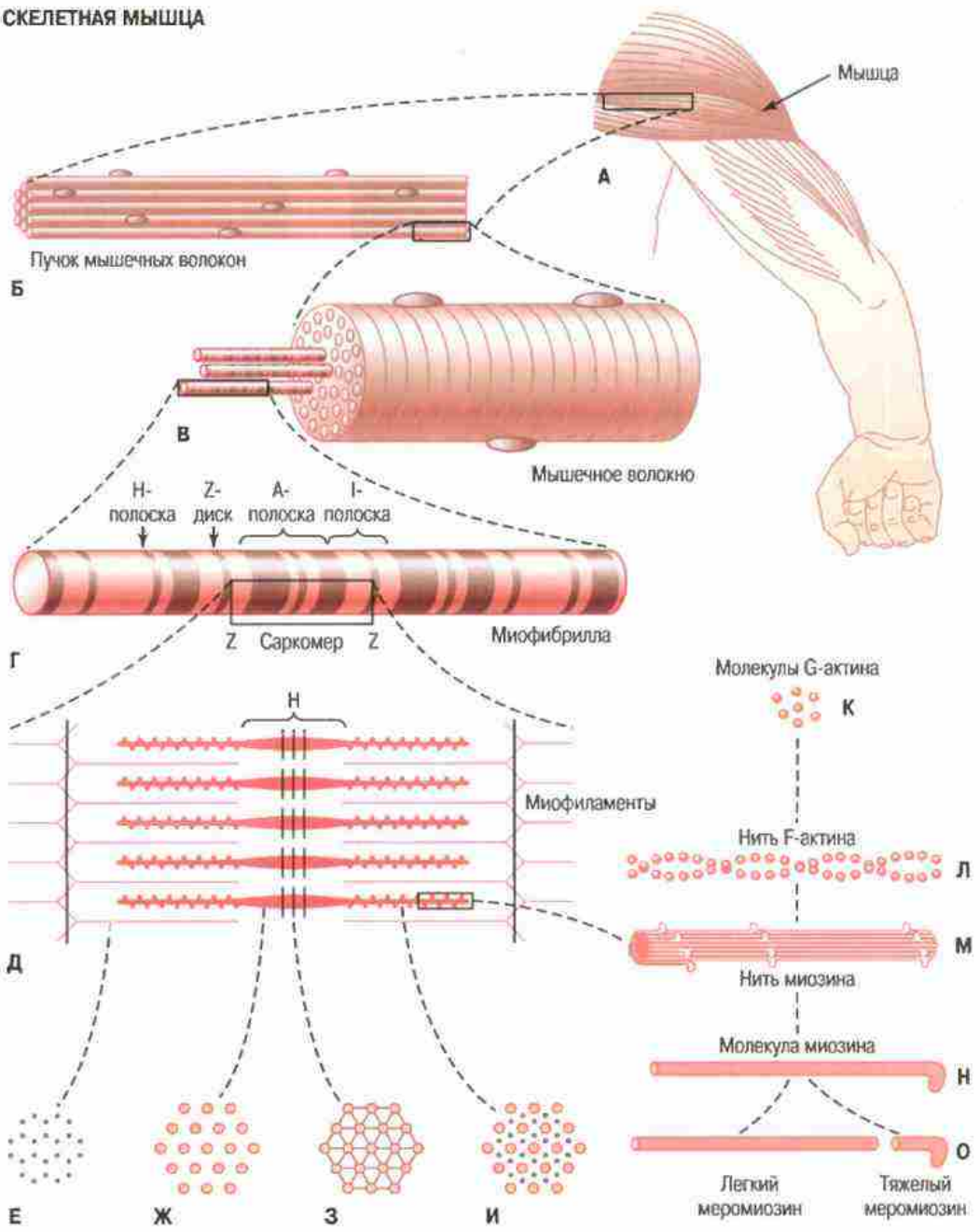


Рис. 6–1

Организация скелетной мышцы от макроскопического до молекулярного уровня. **Е, Ж, З, И** – поперечное сечение на указанном уровне (рис. Sylvia Colard Keene) [Fawcett D.W. Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1986]

лосками, поскольку они *анизотропны* в поляризованном свете. На рис. 6–1Д и М видны также маленькие выступы по сторонам миозиновых нитей. Это так называемые *поперечные мостики*. Их взаимодействие с актиновыми нитями лежит в основе сокращения мышц.

На рис. 6–1Д показано также, что концы актиновых нитей прикреплены к так называемому *Z-диску* (*Z-мембране*). Отсюда актиновые нити распространяются в обе стороны, проходя между миозиновыми нитями. Z-диск, состоящий из нитевидных белков, отличающихся от актиновых и миозиновых нитей, проходит в поперечном направлении через миофибриллу, а также через все мышечное волокно, переходя от одной миофибриллы к другой, скрепляя их между собой. В связи с этим целое мышечное волокно, как и отдельные миофибриллы, имеет светлые и темные полоски. Эти полоски придают скелетным и сердечной мышцам характерный полосатый вид.

Часть миофибриллы (или целого мышечного волокна), расположенную между двумя последовательными Z-дисками, называют *саркомером*. В сокращенном мышечном волокне, показанном в нижней части рис. 6–4, длина саркомера равна примерно 2 мкм. При этой длине актиновые нити полностью перекрывают миозиновые, и кончики актиновых нитей начинают перекрывать друг друга. Мы увидим далее, что при этой длине мышца способна генерировать максимальную силу сокращения.

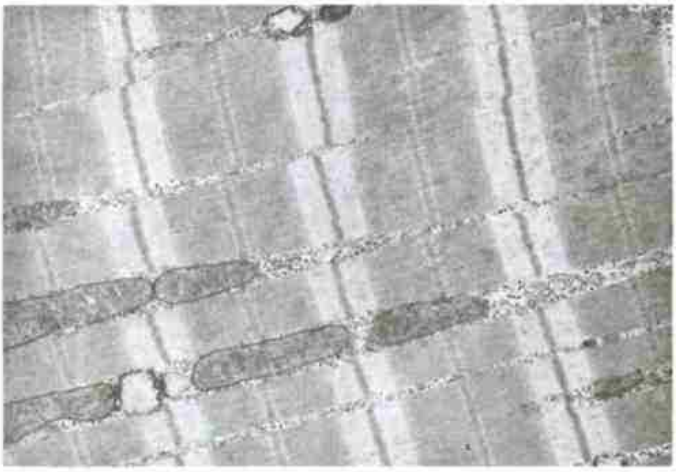


Рис. 6–2

Электронная микрофотография миофибриллы, демонстрирующая детальную организацию актиновых и миозиновых нитей. Видны митохондрии, лежащие между миофибриллами [Fawcett D.W. The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981]

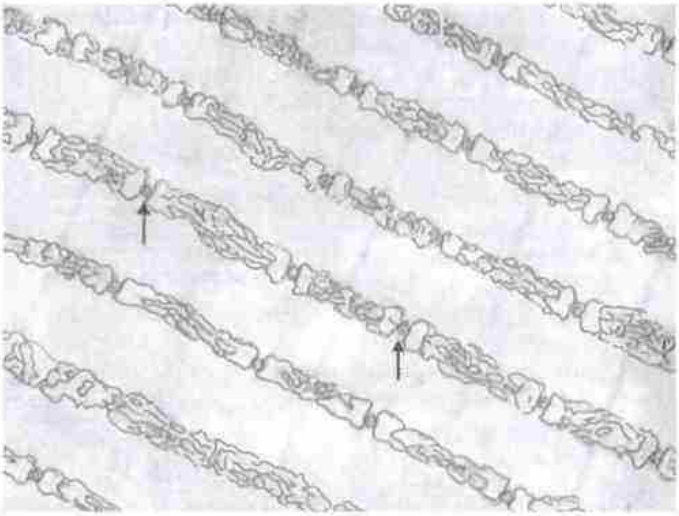


Рис. 6–3

Саркоплазматический ретикулум во внутриклеточных пространствах между миофибриллами с системой продольных трубочек, параллельных миофибриллам. Показаны также в поперечном сечении Т-трубочки (стрелки), которые связаны с внеклеточным пространством и отвечают за проведение электрического сигнала в центр мышечного волокна [Fawcett D.W. The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981]

Что удерживает актиновые и миозиновые нити на месте? Нитевидные молекулы тайтина. Удерживать актиновые и миозиновые нити рядом довольно трудно. Это обеспечивается с помощью большого числа нитевидных молекул белка, называемого *тайтином*. Каждая молекула тайтина имеет молекулярную массу около 3000000, что делает ее одной из самых крупных белковых молекул в организме. Кроме того, поскольку молекула тайтина волокнистая, она *очень упруга*. Упругие молекулы тайтина образуют каркас, удерживающий актиновые и миозиновые нити в положении, обеспечивающем нормальную работу сократительного аппарата саркомера. Это позволяет полагать, что сама молекула тайтина действует как матрица для начального формирования участков сократительных нитей саркомера, особенно миозиновых нитей.

Саркоплазма. В каждом мышечном волокне многочисленные миофибриллы расположены рядом, бок о бок. Пространство между ними заполнено внутриклеточной жидкостью, называемой *саркоплазмой* и содержащей большое количество калия, магния и фосфатов, а также множество ферментов. Кроме того, имеется огромное число *митохондрий*, расположенных параллельно миофибриллам. Они снабжают сокращающиеся миофибриллы большим количеством энергии в форме аденозинтрифосфата, синтезируемого митохондриями.

Саркоплазматический ретикулум. В саркоплазме, окружающей миофибриллы каждого мышечного волокна, имеется также хорошо развитый ретикулум (рис. 6–3), называемый *саркоплазматическим ретикулумом*. Он имеет специфическую организацию, исключительно важную для регуляции мышечного сокращения (см. главу 7). Саркоплазматический ретикулум особенно сильно развит в очень быстро сокращающихся типах мышечных волокон.

Общие механизмы мышечного сокращения

Выделяют несколько последовательных этапов запуска и осуществления мышечного сокращения.

1. Потенциал действия распространяется вдоль двигательного нервного волокна до его окончаний на мышечных волокнах.
2. Каждое нервное окончание секретирует небольшое количество нейромедиатора *ацетилхолина*.
3. Ацетилхолин действует на ограниченную область мембраны мышечного волокна, открывая многочисленные управляемые ацетилхолином каналы, проходящие сквозь белковые молекулы, встроенные в мембрану.
4. Открытие управляемых ацетилхолином каналов позволяет большому количеству ионов натрия диффундировать внутрь мышечного волокна, что ведет к возникновению на мембране потенциала действия.
5. Потенциал действия проводится вдоль мембраны мышечного волокна так же, как и по мембране нервного волокна.
6. Потенциал действия деполяризует мышечную мембрану, и бóльшая часть возникающего при этом электричества течет через центр мышечного волокна. Это ведет к выделению из саркоплазматического ретикулума большого количества ионов кальция, которые в нем хранятся.

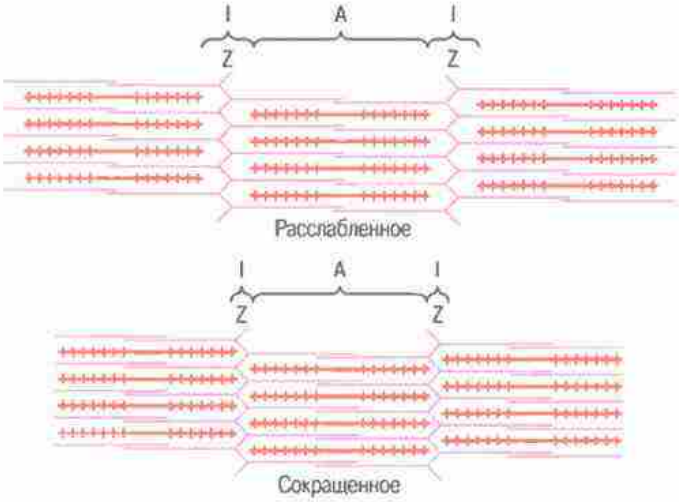


Рис. 6–4

Миофибрилла в расслабленном и сокращенном состоянии. Показано (вверху), что актиновые нити (розовые) вдвинуты в пространства между миозиновыми нитями (красные). Сближение Z-дисков друг с другом (внизу)

7. Ионы кальция инициируют силы сцепления между актиновыми и миозиновыми нитями, вызывающие скольжение их относительно друг друга, что и составляет основу процесса сокращения мышц.
8. Спустя долю секунды с помощью кальциевого насоса в мембране саркоплазматического ретикулума ионы кальция закачиваются обратно и сохраняются в ретикулуме до прихода нового потенциала действия. Удаление ионов кальция от миофибрилл ведет к прекращению мышечного сокращения.

Далее мы обсудим молекулярные механизмы этого процесса.

Молекулярные механизмы мышечного сокращения

Механизм скольжения нитей для мышечного сокращения. На рис. 6–4 показан основной механизм мышечного сокращения. Показано расслабленное состояние саркомера (вверху) и сокращенное состояние (внизу). В расслабленном состоянии концы актиновых нитей, отходящие от двух последовательных Z-дисков, лишь незначительно перекрываются. Наоборот, в сокращенном состоянии актиновые нити втягиваются внутрь между миозиновыми так сильно, что их концы максимально перекрывают друг друга. При этом Z-диски притягиваются актиновыми нитями к концам миозиновых. Таким образом, мышечное сокращение осуществляется путем *механизма скольжения нитей.*

Что заставляет нити актина скользить внутрь среди нитей миозина? Это связано с действием сил, генерируемых при взаимодействии поперечных мостиков, исходящих от нитей миозина, с нитями актина. В условиях покоя эти силы

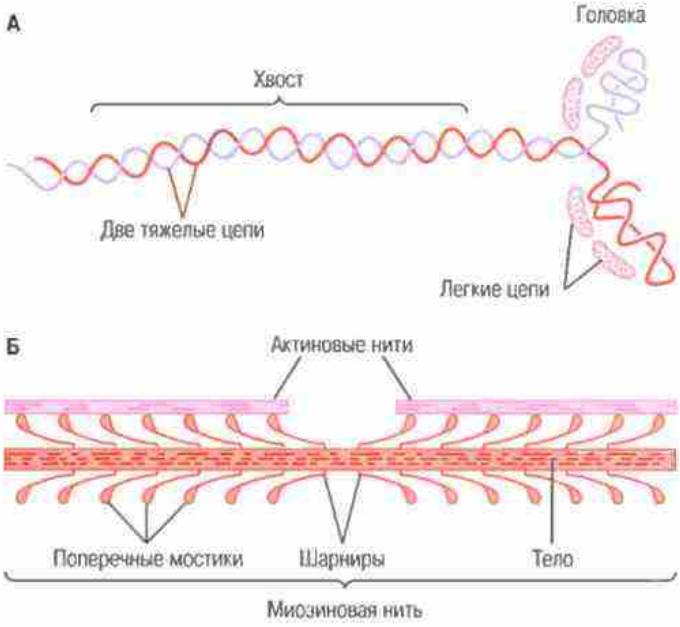


Рис. 6–5

А. Молекула миозина. **Б.** Объединение многих молекул миозина в одну миозиновую нить. Показаны также тысячи миозиновых поперечных мостиков и взаимодействие их головок с прилежащими актиновыми нитями

не проявляются, однако распространение потенциала действия вдоль мышечного волокна приводит к выделению из саркоплазматического ретикулума большого количества ионов кальция, которые быстро окружают миофибриллы. В свою очередь, ионы кальция активируют силы взаимодействия между нитями актина и миозина, в результате начинается сокращение. Для осуществления процесса сокращения необходима энергия. Ее источником являются высокоэнергетические связи молекулы АТФ, которая разрушается до АДФ с высвобождением энергии. В следующих разделах мы приведем известные детали молекулярных процессов сокращения.

Молекулярные особенности сократительных нитей

Миозиновая нить. Она состоит из множества молекул миозина, молекулярная масса каждой составляет около 480000. На рис. 6–5А показана отдельная молекула; на рис. 6–5Б — объединение многих молекул миозина в миозиновую нить, а также взаимодействие одной стороны этой нити с концами двух актиновых нитей.

В состав *молекулы миозина* (см. рис. 6–5А) входят 6 полипептидных цепей: 2 *тяжелые цепи* с молекулярной массой около 200000 каждая и 4 *легкие цепи* с молекулярной массой около 20000 каждая. Две тяжелые цепи спирально закручиваются вокруг друг друга, формируя двойную спираль, которую называют *миозиновым хвостом.* С одного конца обе цепи изги-

баются в противоположных направлениях, формируя глобулярную полипептидную структуру, называемую *миозиновой головкой*. Таким образом, на одном конце двойной спирали молекулы миозина образуются 2 свободные головки; 4 легкие цепи также включены в состав миозиновой головки (по 2 в каждой). Они помогают регулировать функцию головки во время мышечного сокращения.

Миозиновая нить состоит из 200 или более отдельных молекул миозина. Центральная часть одной из этих нитей показана на рис. 6–5Б. Видно, что хвосты молекул миозина объединяются, формируя *тело* нити, а многочисленные головки молекул выдаются наружу по сторонам тела. Кроме того, наряду с головкой в сторону выступает часть хвоста каждой миозиновой молекулы, образуя *плечо*, которое выдвигает головку наружу от тела, как показано на рисунке. Выступающие плечи и головки вместе называют *поперечными мостиками*. Каждый поперечный мостик может сгибаться в двух точках, называемых *шарнирами*. Один из них расположен в месте, где плечо отходит от тела миозиновой нити, а другой — где головка крепится к плечу. Движение плеча позволяет головке или выдвигаться далеко наружу от тела миозиновой нити, или приближаться к телу. В свою очередь, повороты головки участвуют в процессе сокращения, что обсуждается в следующих разделах.

Общая длина каждой миозиновой нити остается постоянной и равна почти 1,6 мкм. В самом центре миозиновой нити на протяжении 0,2 мкм поперечных мостиков нет, поскольку снабженные шарнирами плечи отходят в стороны от центра.

Сама миозиновая нить сплетена таким образом, что каждая последующая пара поперечных мостиков смещена в продольном направлении относительно предыдущей на 120°, что обеспечивает распределение поперечных мостиков во всех направлениях вокруг нити.

АТФ-азная активность миозиновой головки. Есть и другая особенность миозиновой головки, необходимая для мышечного сокращения: миозиновая головка функционирует как *фермент АТФ-аза*. Как объясняется далее, это свойство позволяет головке расщеплять АТФ и использовать энергию расщепления высокоэнергетической связи для процесса сокращения.

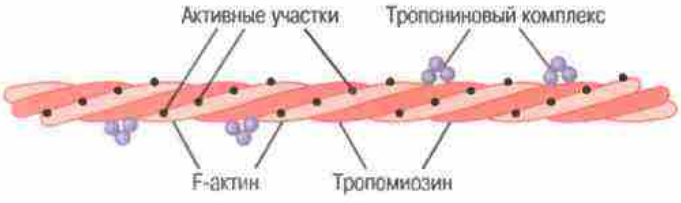


Рис. 6–6

Актиновая нить, состоящая из двух спиралевидных цепочек молекул F-актина и двух цепочек молекул тропомиозина, расположенных в желобках между цепочками актина. К одному концу каждой молекулы тропомиозина прикреплен тропониновый комплекс, который запускает сокращение

Актиновая нить. Актиновая нить состоит из трех белковых компонентов: *актина*, *тропомиозина* и *тропонина*.

Основой актиновой нити являются две цепи *белковой молекулы F-актина*, представленные двумя светлыми полосками на рис. 6–6. Обе цепи закручиваются в спираль так же, как и молекула миозина.

Каждая цепь двойной спирали F-актина состоит из полимеризованных *молекул G-актина* с молекулярной массой около 42000. К каждой молекуле G-актина прикреплена 1 молекула АДФ. Полагают, что эти молекулы АДФ являются активными участками на актиновых нитях, с которыми взаимодействуют поперечные мостики миозиновых нитей, обеспечивая мышечное сокращение. Активные участки на обеих цепях F-актина двойной спирали расположены со смещением таким образом, что вдоль всей поверхности актиновой нити встречается один активный участок примерно через каждые 2,7 нм.

Длина каждой актиновой нити — около 1 мкм. Основания актиновых нитей прочно встроены в Z-диски; концы этих нитей выступают в обоих направлениях, располагаясь в пространствах между миозиновыми молекулами, как показано на рис. 6–4.

Молекулы тропомиозина. Актиновая нить также содержит другой белок — *тропомиозин*. Каждая молекула тропомиозина имеет молекулярную массу 70000 и длину 40 нм. Эти молекулы спирально оплетают спираль из F-актина. В состоянии покоя молекулы тропомиозина располагаются поверх активных участков актиновых нитей, препятствуя их взаимодействию с миозиновыми нитями, лежащему в основе сокращения.

Тропонин и его роль в мышечном сокращении. По ходу молекул тропомиозина к ним периодически прикреплены другие белковые молекулы, называемые *тропонином*. Они представляют собой комплексы трех слабосвязанных белковых субъединиц, каждая из которых играет специфическую роль в регуляции мышечного сокращения. Одна из субъединиц (тропонин I) имеет высокое сродство к актину, другая (тропонин T) — к тропомиозину, третья (тропонин C) — к ионам кальция. Считают, что этот комплекс прикрепляет тропомиозин к актину. Высокое сродство тропонина к ионам кальция, как полагают, инициирует процесс сокращения, о чем говорится в следующем разделе.

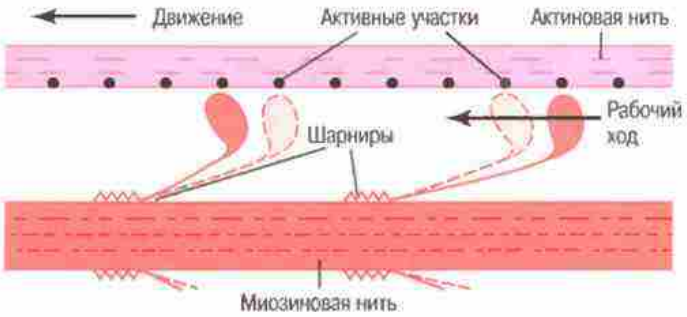


Рис. 6–7

Храповой механизм сокращения мышцы

Взаимодействие одной миозиновой нити, двух актиновых нитей и ионов кальция для осуществления сокращения

Торможение актиновой нити тропонин-тропомиозиновым комплексом. Активация ионами кальция. Актиновая нить, очищенная от тропонин-тропомиозинового комплекса (в присутствии ионов магния и АТФ), немедленно и прочно связывается с головками молекул миозина. Однако при добавлении к актиновой нити тропонин-тропомиозинового комплекса связывания между актином и миозином не происходит. В связи с этим считают, что в расслабленной мышце активные участки нормальной актиновой нити тормозятся или физически закрыты тропонин-тропомиозиновым комплексом. В результате эти участки не могут прикрепляться к головкам миозиновых нитей, чтобы вызвать сокращение. Для осуществления сокращения сначала необходимо снять тормозное влияние тропонин-тропомиозинового комплекса.

Теперь следует остановиться на роли ионов кальция. В присутствии большого количества ионов кальция тормозное влияние тропонин-тропомиозинового комплекса на актиновые нити устраняется. Механизм этого неизвестен, однако можно предположить следующее. Когда ионы кальция соединяются с тропонином С, каждая молекула которого прочно связывает до 4 ионов кальция, тропониновый комплекс, вероятно, подвергается конформационному изменению. Это сопровождается появлением небольшого тянущего влияния на молекулу тропомиозина, в результате она вдвигается глубже в желобок между двумя нитями актина. В результате активные участки актина «открываются», что позволяет им прикрепляться к головкам миозиновых поперечных мостиков, обеспечивая сокращение. Это гипотетический механизм, но он подчеркивает, что именно ионы кальция изменяют нормальное отношение между тропонин-тропомиозиновым комплексом и актином, создавая новое состояние, приводящее к сокращению.

Взаимодействие между активированной актиновой нитью и поперечными мостиками миозина. Теория храпового механизма сокращения. Как только ионы кальция активируют нить актина, головки поперечных мостиков нитей миозина прикрепляются к активным участкам этой нити, запуская процесс сокращения. Точный механизм, с помощью которого это взаимодействие между поперечными мостиками и актином вызывает сокращение, остается отчасти теоретическим, но одной из гипотез, подтверждаемой многочисленными данными, является *теория храпового механизма сокращения* (или *теория зубчатого колеса*).

Рис. 6–7 иллюстрирует храповой механизм сокращения. На рисунке показаны головки двух поперечных мостиков, которые прикрепляются к активным участкам нити актина и отсоединяются от них. Предполагается, что в момент прикрепления головки к активному участку происходят глубокие изменения внутримолекулярных сил между головкой и плечом поперечного мостика. Новое центрирование сил заставляет головку наклониться к плечу и потянуть за собой актиновую нить. Этот наклон головки называют *рабочим ходом*. Сразу после наклона головка автоматически отсоединяется от активного участка, затем возвращается в выпрямленное положение. В этом положении она соединяется с новым активным участком, расположенным далее вдоль нити актина. Затем головка вновь сгибается, вызывая новый рабочий ход, и актиновая нить совершает следующий шаг. Таким образом головки поперечных мостиков, сгибаясь и выпрямляясь, шаг за шагом продвигаются вдоль нити актина, притягивая концы двух соседних актиновых нитей к центру миозиновой нити.

Предполагается, что каждый из поперечных мостиков работает независимо от других, непрерывно повторяя цикл присоединения и притягивания. Следовательно, теоретически, чем больше поперечных мостиков контактируют с нитью актина в данный момент, тем больше сила сокращения.

АТФ как источник энергии для сокращения. Химические явления при движении головок миозина. При сокращении мышцы выполняется работа и расходуется энергия. Во время процесса сокращения много молекул АТФ расщепляются с формированием АДФ. Чем больше работа, производимая мышцей, тем больше расщепляется АТФ. Это называют *эффектом Фена*. При этом, как полагают, происходят следующие явления.

1. До начала сокращения головки поперечных мостиков связываются с АТФ. АТФ-азная активность головки миозина немедленно расщепляет АТФ, но продукты расщепления (АДФ и фосфатный ион) остаются связанными с головкой. В этом состоянии конформа-

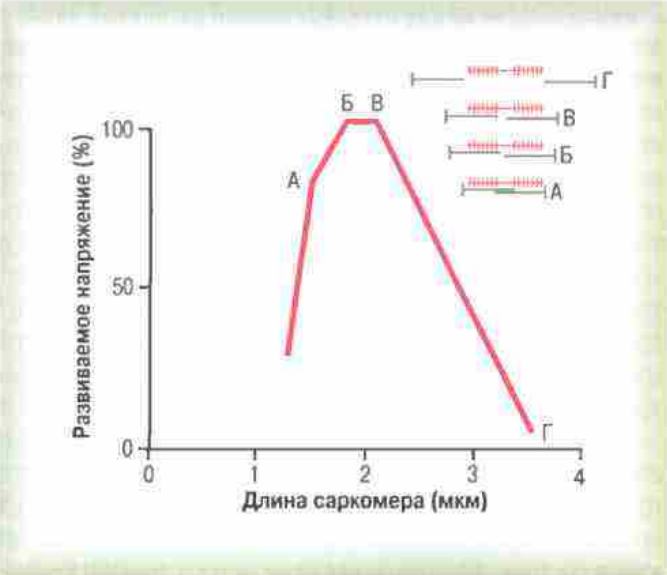


Рис. 6–8

Кривая «длина–напряжение» для одиночного саркомера в условиях изометрического сокращения. Видно, что максимальная сила сокращения развивается при длине саркомера 2,0–2,2 мкм. Вверху справа показано относительное расположение актиновых и миозиновых нитей при разной длине саркомера, соответственно точкам от А до Г [Gordon A.M., Huxley A.F., Julian F.J. The length-tension diagram of single vertebrate striated muscle fibers. J Physiol 171:28P, 1964]

Рис. 6–9

Связь между длиной и напряжением мышцы до мышечного сокращения и во время него

ция головки такова, что она располагается перпендикулярно нити актина, но еще не прикрепляется к ней.

2. Когда тропонин-тропомиозиновый комплекс связывается с ионами кальция, активные участки нити актина открываются, и миозиновые головки соединяются с ними (см. рис. 6–7).
3. Связь между головкой поперечного мостика и активным участком на нити актина вызывает конформационное изменение в головке, заставляющее ее наклониться к плечу поперечного мостика. Это обеспечивает *рабочий ход* для протягивания актиновой нити. Рабочий ход активируется энергией, сохраненной в головке, как во «взведенной» пружине, в виде ее конформационного изменения, происходящего ранее во время расщепления молекулы АТФ.
4. Наклон головки поперечного мостика позволяет освободить АДФ и фосфатный ион, предварительно соединенные с головкой. К месту, от которого выделилась АДФ, прикрепляется новая молекула АТФ, что ведет к отсоединению головки от актина.
5. После отсоединения головки от актина новая молекула АТФ расщепляется, начиная следующий цикл, ведущий к новому рабочему ходу. Это значит, что энергия снова «взводит» головку в перпендикулярное положение, из которого она готова начать новый цикл рабочего хода.
6. Когда «взведенная» головка (с запасом энергии, извлеченной из расщепленной АТФ) связывается с новым активным участком на нити актина, она «разряжается», обеспечивая новый рабочий ход.

Таким образом, процесс повторяется снова и снова до тех пор, пока нити актина не притянут Z-диску вплотную к концам миозиновых нитей или пока нагрузка на мышцу не станет слишком большой для осуществления дальнейшей тяги.

Влияние степени перекрытия актиновых и миозиновых нитей на напряжение, развиваемое сокращающейся мышцей

На рис. 6–8 демонстрируется влияние длины саркомера и степени перекрытия миозиновых и актиновых нитей на активное напряжение, развиваемое сокращающимся мышечным волокном. Справа черными линиями показаны разные степени перекрытия миозиновых и актиновых нитей при разной длине саркомера. В точке Г на кривой актиновая нить по всей длине оттянута от конца миозиновой нити, и перекрытие между актином и миозином отсутствует. В этом случае напряжение, развиваемое активированной мышцей, равно нулю. Затем по мере укорочения саркомера нить актина начинает перекрывать миозиновую нить, и напряжение постепенно увеличивается до тех пор, пока длина саркомера не уменьшится примерно до 2,2 мкм. В этом случае актиновая нить перекрывает все поперечные мостики миозиновой нити, но еще не достигает ее центра. При дальнейшем укорочении саркомер сохраняет максимальное на-

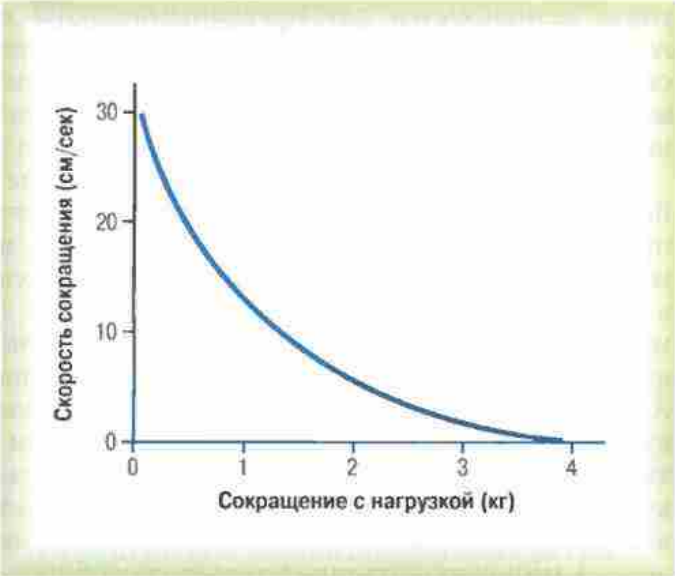


Рис. 6–10

Связь между нагрузкой и скоростью сокращения в скелетной мышце с поперечным сечением 1 $см^2$ и длиной 8 см

пряжение до тех пор, пока длина саркомера не уменьшится до 2 мкм, что соответствует точке Б на кривой. В этом случае концы двух актиновых нитей начинают перекрывать друг друга в дополнение к перекрытию миозиновых нитей. По мере уменьшения длины саркомера от 2 мкм вплоть до 1,65 мкм, как в точке А, сила сокращения быстро уменьшается. В этой точке два Z-диска саркомера примыкают к концам миозиновых нитей. Если осуществляется сокращение с целью еще большего укорочения саркомера, концы миозиновых нитей изгибаются, и, как видно на рисунке, сила сокращения приближается к нулю, однако вся мышца теперь сжата до своей минимальной длины.

Влияние длины мышцы на силу сокращения в целой интактной мышце. Верхняя кривая на рис. 6–9 подобна кривой на рис. 6–8, но показывает напряжение целой интактной мышцы, а не одиночного мышечного волокна. Целая мышца содержит большое количество соединительной ткани; кроме того, саркомеры в разных частях мышцы не всегда сокращаются с одинаковой силой. В результате данная кривая по сравнению с кривой для отдельного мышечного волокна имеет в определенной степени иные размерности, но демонстрирует ту же основную форму наклона в области *нормального диапазона сокращения*, отмеченного на рис. 6–9.

На рис. 6–9 видно, что при длине мышцы, соответствующей ее состоянию покоя (т.е. когда длина саркомера около 2 мкм), активация мышцы приводит к ее сокращению, сила которого близка к максимальной. Однако *увеличение* напряжения, происходящее во время сокращения и называемое *активным напряжением*, снижается по мере растяжения мышцы за пределы ее нормальной длины (т.е. за пределы длины саркомера примерно в 2,2 мкм). Это демонстрируется на рисунке уменьшением длины стрелки при длине мышцы больше нормы.

Связь между скоростью сокращения и нагрузкой

Без нагрузки скелетная мышца сокращается чрезвычайно быстро, достигая максимума примерно за 0,1 сек для усредненной мышцы. При наличии нагрузки по мере ее возрастания скорость сокращения постепенно снижается (рис. 6–10). Когда нагрузка возрастает до величины, равной максимальной силе, которую способна развить мышца, скорость сокращения становится нулевой, и в результате укорочения мышцы нет, несмотря на ее активацию.

Снижение скорости сокращения при увеличении нагрузки связано с тем фактом, что нагрузка на сокращающуюся мышцу противостоит силе, развиваемой мышцей при сокращении. Следовательно, общая сила, доступная для развития скорости укорочения, соответственно уменьшается.

Энергетика мышечного сокращения

Производительность во время мышечного сокращения

При сокращении против нагрузки мышца выполняет *работу*. Это значит, что *энергия* перемещается от мышцы к внешней нагрузке, чтобы поднять объект до большей высоты или преодолеть сопротивление движению.

В математическом выражении работа определяется следующим уравнением:

$$W = L \times D,$$

где W — производимая работа, L — нагрузка и D — расстояние движения против нагрузки. Источником энергии, необходимой для выполнения работы, являются химические реакции в мышечных клетках во время сокращения, которые приведены в следующих разделах.

Источники энергии для мышечного сокращения

Мы уже знаем, что мышечное сокращение зависит от энергии, поставляемой АТФ. Бóльшая часть этой энергии тратится на приведение в действие храпового механизма, с помощью которого поперечные мостики тянут актиновые нити. Однако небольшое количество энергии необходимо: (1) для откачивания ионов кальция из саркоплазмы в саркоплазматический ретикулум после завершения сокращения; (2) на

активное перемещение ионов натрия и калия через мембрану мышечного волокна с целью поддержания соответствующей ионной среды для распространения потенциалов действия по волокну.

Концентрация АТФ в мышечном волокне (примерно 4 ммоль/л) достаточна для поддержания максимального сокращения в течение не более 1–2 сек. АТФ расщепляется с формированием АДФ и выделением энергии, которая передается механизму сокращения мышечного волокна. В течение следующей доли секунды (см. главу 2) АДФ рефосфорилируется, формируя новую молекулу АТФ, что позволяет мышце продолжать свое сокращение. Существуют несколько источников энергии для восстановления АТФ.

Первым источником энергии, используемым для восстановления АТФ, является *креатинфосфат* — вещество с высокоэнергетической фосфатной связью, подобной связям АТФ. Высокоэнергетическая фосфатная связь креатинфосфата имеет несколько большее количество свободной энергии, чем каждая связь АТФ (см. главы 67 и 72). Креатинфосфат немедленно расщепляется, и освобожденная энергия вызывает связывание нового фосфата с АДФ, восстанавливая АТФ. Однако общее количество креатинфосфата в мышечном волокне также очень незначительно — примерно в 5 раз больше, чем АТФ. Следовательно, общий запас энергии в виде АТФ и креатинфосфата в мышце способен обеспечить максимальное сокращение в течение лишь 5–8 сек.

Вторым важным источником энергии, используемым для восстановления как АТФ, так и креатинфосфата, является гликолиз *гликогена*, предварительно накопленного в мышечных клетках. Быстрое ферментативное разрушение гликогена до пировиноградной кислоты, а затем до молочной кислоты освобождает энергию, которая используется для превращения АДФ в АТФ. Затем АТФ может участвовать непосредственно в обеспечении энергией дополнительного мышечного сокращения, а также в восстановлении запасов креатинфосфата.

Механизм гликолиза имеет двойное значение. Во-первых, гликолитические реакции могут происходить даже при отсутствии кислорода, и мышечное сокращение может поддерживаться в течение нескольких секунд, а иногда более 1 мин, даже если доставка кислорода из крови не доступна. Во-вторых, скорость образования АТФ с помощью гликолиза примерно в 2,5 раза выше, чем при образовании АТФ в реакциях питательных веществ клетки с кислородом. Однако конечных продуктов гликолиза в мышечных клетках накапливается так много, что примерно через 1 мин гликолиз также теряет способность поддерживать максимальное мышечное сокращение.

Третьим и решающим источником энергии является *окислительный метаболизм*, т.е. комбинирование кислорода с конечными продуктами гликолиза и различными другими клеточными питательными веществами с освобождением энергии. Более 95% всей энергии, используемой мышцей для непрерывного длительного сокращения, извлекается из этого источника. Потребляемыми питательными веществами являются углеводы, жиры и белки. Для чрезвычайно длительной максимальной мышечной активности, продолжающейся в течение многих часов, основная часть энергии получается из жиров, но при мышечной активности длительностью 2–4 ч до половины энергии может получаться из накопленных углеводов.

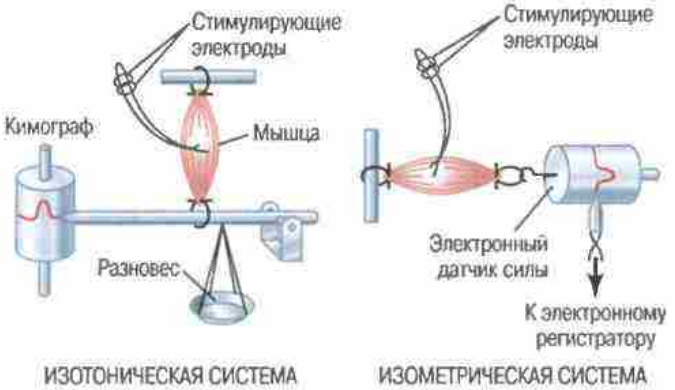


Рис. 6–11

Изотоническая и изометрическая системы для регистрации мышечного сокращения

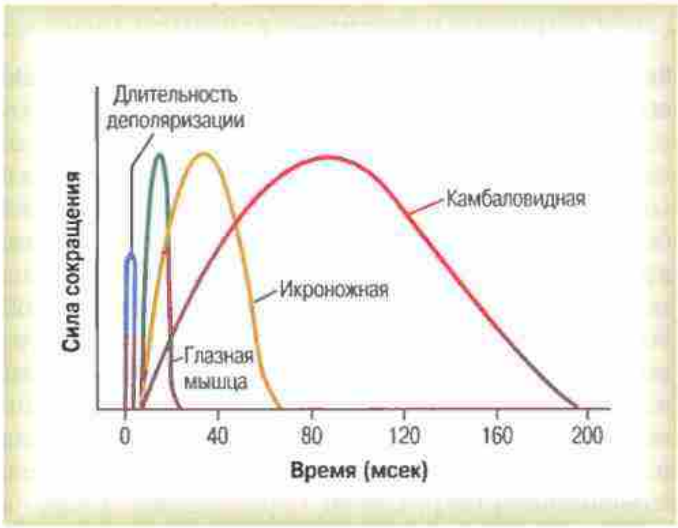


Рис. 6–12

Длительность изометрических сокращений различных типов скелетных мышц млекопитающих. Показан также латентный период между потенциалом действия (деполяризацией) и мышечным сокращением

Подробные механизмы этих энергетических процессов обсуждаются в главах 67–72. Кроме того, значение различных механизмов освобождения энергии при занятиях разными видами спорта обсуждается в главе 84.

Эффективность мышечного сокращения. Эффективность двигателя или автомашины рассчитывают как процент потребляемой энергии, которая превращается в работу вместо тепла. В мышцах количество энергии, способной превращаться в работу, даже при наилучших условиях составляет менее 25% всей энергии, доставляемой к мышце (химической энергии питательных веществ), а остальная энергия превращается в тепло. Причина этой низкой эффективности связана с тем, что примерно половина энергии питательных веществ теряется во время образования АТФ, и только 40–45% энергии самой АТФ может позднее превратиться в работу.

Максимальная эффективность реализуется лишь при условии сокращения мышцы с умеренной скоростью. При медленном сокращении мышцы или без какого-либо ее укорочения во время сокращения освобождается небольшое количество *поддерживающего тепла*, хотя работа практически не выполняется, что снижает эффективность преобразования до нуля. Напротив, если сокращение слишком быстрое, бóльшая доля энергии используется на преодоление вязкого трения внутри самой мышцы, и это также снижает эффективность сокращения. Обычно максимальная эффективность развивается, когда скорость сокращения составляет около 30%.

Характеристики сокращения целой мышцы

Многие особенности сокращения мышцы можно продемонстрировать на примере *одиночных мышечных сокращений*. Такие сокращения вызывают с помощью одиночного электрического возбуждения, иннервирующего мышцу нерва, или короткого электрического раздражения самой мышцы, что ведет к развитию одиночного сокращения, продолжающегося долю секунды.

Изометрическое и изотоническое сокращение. Мышечное сокращение называют *изометрическим*, если мышца не укорачивается во время сокращения, и *изотоническим* — если мышца укорачивается, но ее напряжение на протяжении всего сокращения остается постоянным. Системы для регистрации этих двух типов мышечного сокращения показаны на рис. 6–11.

В изометрической системе мышца сокращается без уменьшения своей длины (рис. 6–11, справа), а в изотонической системе мышца укорачивается против фиксированной нагрузки (рис. 6–11, слева): мышца поднимает чашу весов с разновесом. Изометрическая система строго регистрирует изменения силы самого мышечного сокращения, а параметры изотонического сокращения зависят от нагрузки, против которой мышца сокращается, а также от инерции нагрузки. В связи с этим при сравнении функциональных особенностей различных типов мышц чаще всего используют изометрическую систему.

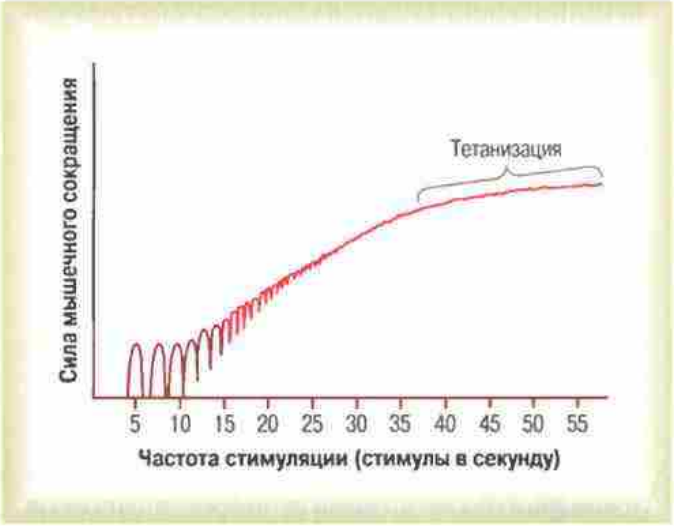


Рис. 6–13

Временна́я (частотная) суммация и тетанизация

Особенности одиночных изометрических сокращений, зарегистрированных от разных мышц. В теле человека имеются много мышц разного размера — от очень маленькой стременной мышцы в среднем ухе, длиной в несколько миллиметров и диаметром около 1 мм, до очень большой четырехглавой мышцы, в 500000 раз крупнее стременной. При этом диаметр волокон может быть маленьким (10 мкм) или большим (80 мкм). Наконец, энергетика мышечных сокращений значительно варьирует от одной мышцы к другой. Поэтому не удивительно, что механические характеристики сокращений разных мышц различаются.

На рис. 6–12 показаны кривые регистрации изометрических сокращений трех типов скелетных мышц: глазной мышцы (длительность изометрического сокращения менее 1/40 сек), икроножной мышцы (длительность сокращения около 1/15 сек) и камбаловидной мышцы (длительность сокращения примерно 1/3 сек). Интересно, что эти длительности сокращений приспособлены к функциям соответствующих мышц. Движения глаз должны быть чрезвычайно быстрыми, чтобы поддерживать фиксацию глаз на объекте для обеспечения ясного видения. Икроножная мышца должна сокращаться умеренно быстро, чтобы обеспечить скорость движения нижней конечности, достаточную для бега или прыжков. А камбаловидная мышца имеет дело в основном с медленными сокращениями для непрерывной длительной поддержки тела против силы тяжести.

Быстрые и медленные мышечные волокна. Как обсуждается в главе 84, посвященной спортивной физиологии, каждая мышца тела состоит из совокупности так называемых *быстрых* и *медленных мышечных волокон*, а также других волокон с переходными свойствами. В состав быстрореаги-

рующих мышц входят в основном быстрые волокна и лишь небольшое число медленных. И наоборот, медленнореагирующие мышцы составлены главным образом из медленных волокон. Различия между этими двумя типами волокон следующие.

Быстрые волокна: (1) крупные волокна, обеспечивающие большую силу сокращения; (2) имеют хорошо развитый саркоплазматический ретикулум для быстрого выделения ионов кальция, инициирующих сокращение; (3) содержат большое количество гликолитических ферментов для быстрого освобождения энергии путем гликолиза; (4) имеют сравнительно бедное кровоснабжение, поскольку окислительный метаболизм имеет второстепенное значение; (5) содержат немного митохондрий также в связи со второстепенностью окислительного метаболизма.

Медленные волокна: (1) более мелкие волокна; (2) иннервируются также более мелкими нервными волокнами; (3) имеют хорошо развитую систему кровеносных сосудов и капилляров для доставки большого количества кислорода; (4) содержат значительно больше митохондрий для обеспечения высоких уровней окислительного метаболизма; (5) содержат большое количество миоглобина — железосодержащего белка, подобного гемоглобину эритроцитов. Миоглобин связывается с кислородом и хранит его до момента, когда в нем возникнет потребность (это также значительно увеличивает скорость транспорта кислорода в митохондрии). Миоглобин придает медленным волокнам красноватый вид, поэтому их называют *красными волокнами*, а из-за дефицита красного миоглобина в быстрых волокнах их называют *белыми волокнами*.

Механика сокращений скелетных мышц

Моторная единица. Каждый мотонейрон, аксон которого покидает спинной мозг, иннервирует много мышечных волокон, количество которых зависит от типа мышцы. Все мышечные волокна, иннервируемые одиночным нервным волокном, называют *моторной единицей*. В целом небольшие быстрореагирующие мышцы, управление которыми требует высокой точности, имеют большее количество нервных волокон на меньшее число мышечных волокон (например, в некоторых мышцах гортани на каждую моторную единицу приходится всего 2–3 мышечных волокна). Напротив, в крупных мышцах, не требующих тонкого контроля, например в камбаловидной мышце, в состав моторной единицы могут входить нескольких сотен мышечных волокон. Средний показатель для всех мышц тела: приблизительно 80–100 мышечных волокон на моторную единицу.

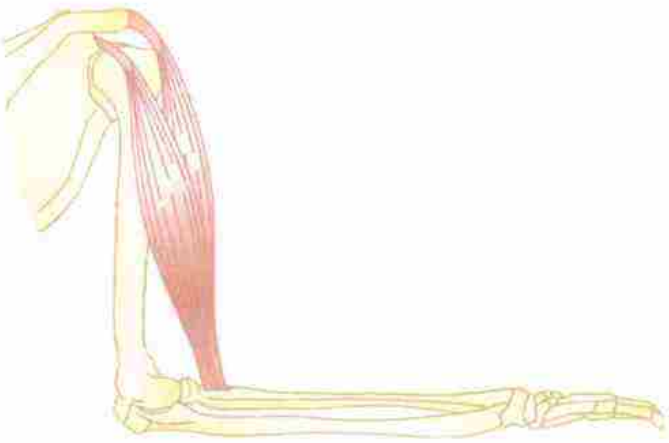


Рис. 6–14

Рычажная система, активируемая двуглавой мышцей

В мышце волокна каждой моторной единицы не собираются в единый пучок, но частично заходят в другие моторные единицы в виде микропучков из 3–15 волокон. Такое переплетение позволяет отдельным моторным единицам при сокращении поддерживать друг друга, а не вести себя как совершенно обособленные сегменты.

Мышечные сокращения разной силы. Суммация силы. *Суммация* означает сложение отдельных одиночных сокращений, ведущее к увеличению интенсивности общего сокращения мышцы. Суммация осуществляется двумя путями: (1) путем увеличения числа моторных единиц, сокращающихся одновременно, что называют *суммацией сокращений многих волокон*; (2) путем увеличения частоты сокращений, что называют *временно́й (частотной) суммацией*, которая может привести к *тетанизации*.

Суммация сокращений многих волокон. Когда центральная нервная система посылает к мышце слабый сигнал, стимулируются преимущественно более мелкие, а не крупные двигательные единицы. По мере увеличения силы сигнала начинают возбуждаться все более крупные моторные единицы, вплоть до самых крупных, часто имеющих сократительную силу, превышающую до 50 раз силу мельчайших единиц. Этот процесс называют *принципом размера*. Он важен, поскольку во время слабых сокращений мышцы позволяет изменять силу сокращения постепенно, «шаг» за «шагом». При необходимости развития сил большой величины «шаги» постепенно возрастают. Принцип размера основан на том, что более мелкие двигательные единицы управляются тонкими двигательными нервными волокнами, т.е. аксонами небольших мотонейронов спинного мозга, которые по сравнению с крупными мотонейронами более возбудимы и, естественно, возбуждаются первыми.

Другое важное свойство суммации сокращений многих мышечных волокон: разные двигательные единицы управляются спинным мозгом асинхронно, поэтому в сокращение вовлекаются поочередно, одна за другой, что обеспечивает плавное сокращение даже при низких частотах нервных сигналов.

Временна́я (частотная) суммация и тетанизация. На рис. 6–13 показаны принципы временно́й

суммации и тетанизации. Слева видны одиночные сокращения, возникающие одно за другим при низкой частоте стимуляции. При увеличении частоты стимуляции наступает момент, когда каждое новое сокращение возникает раньше, чем завершится предшествующее. В результате второе сокращение частично суммируется с первым, и с увеличением частоты стимуляции общая сила сокращения постепенно возрастает. Когда частота достигает критического уровня, последовательные сокращения становятся такими быстрыми, что сливаются друг с другом, и сокращение целой мышцы выглядит совершенно гладким и непрерывным, как видно на рисунке. Этот процесс называют *тетанизацией.* При дальнейшем небольшом увеличении частоты сила сокращения достигает своего максимума, и любое дополнительное увеличение частоты за эти пределы больше не ведет к усилению сокращения. Тетанизация происходит в связи с тем, что в саркоплазме мышечных волокон сохраняется достаточное количество кальция даже между потенциалами действия, поэтому полное состояние сокращения поддерживается без возможности какого-либо расслабления между потенциалами действия.

Максимальная сила сокращения. Максимальная сила тетанического сокращения функционирующей при нормальной длине мышцы в среднем равна 3–4 кг на 1 $см^2$ мышцы. Поскольку четырехглавая мышца может иметь брюшко размером около 103 $см^2$, к сухожилию надколенника может быть приложено напряжение величиной около 363 кг. Таким образом, легко понять, почему могут отрываться сухожилия мышц от мест их крепления к кости.

Изменение мышечной силы в начале сокращения. Эффект лестницы (лестница Боудича). Когда мышца начинает сокращаться после длительного периода покоя, сила ее первого сокращения обычно очень слабая и часто составляет всего половину силы сокращения, которую она развивает позднее, во время 10–50-го сокращения. Этот феномен постепенного увеличения силы сокращения до плато называют *эффектом лестницы*, или *лестницей Боудича.*

Все возможные причины эффекта лестницы неизвестны, однако полагают, что феномен связан в основном с увеличением ионов кальция в цитозоле, поскольку все больше ионов освобождаются из саркоплазматического ретикулума с каждым последующим мышечным потенциалом действия, а убрать их из саркоплазмы немедленно не удается.

Тонус скелетных мышц. Даже в состоянии покоя в мышцах обычно сохраняется некоторый уровень напряжения. Это явление называют *мышечным тонусом.* В норме волокна скелетных мышц не сокращаются без стимулирующих их нервных импульсов, поэтому тонус является результатом низкой частоты импульсов, исходящих из спинного мозга. Эти импульсы отчасти регулируются сигналами, передаваемыми из головного мозга к соответствующим передним мотонейронам спинного мозга, и частично — сигналами от *мышечных веретен*, расположенных в самой мышце. И то, и другое обсуждается в главе 54 в связи с функцией мышечных веретен и спинного мозга.

Утомление мышц. Длительное и сильное сокращение мышцы ведет к хорошо известному состоянию мышечного утомления. Результаты исследования спортсменов показали, что утомление мышц увеличивается практически прямо пропорционально скорости истощения мышечного гликогена. Следовательно, утомление — результат неспособности сократительных и метаболических процессов мышечных волокон обеспечивать ту же производительность. Однако эксперименты показали также, что передача нервного сигнала через нервно-мышечное соединение (см. главу 7) может, по крайней мере в небольшой степени, ослабляться после длительной интенсивной мышечной активности, уменьшая еще больше мышечное сокращение. Нарушение кровотока через сокращающуюся мышцу ведет к практически полному утомлению мышцы в течение 1 или 2 мин из-за ухудшения снабжения питательными веществами, особенно кислородом.

Рычажные системы тела. Мышцы функционируют путем приложения напряжения к местам их прикрепления к костям, а кости, в свою очередь, формируют различные типы рычажных систем. На рис. 6–14 показана рычажная система, активируемая двуглавой мышцей для поднятия предплечья. Если предположить, что большая двуглавая мышца имеет площадь поперечного сечения, равную около 39 $см^2$, максимальная сила сокращения будет равна примерно 136 кг. Когда предплечье находится под прямым углом по отношению к плечу, место прикрепления сухожилия двуглавой мышцы расположено примерно на 5 см впереди от точки вращения у локтевого сустава. Общая длина рычага предплечья при этом составляет около 35,5 см. Следовательно, грузоподъемность двуглавой мышцы у кисти будет равна лишь 1/7 от 136 кг мышечной силы, или около 19,5 кг. Когда рука полностью вытянута, место прикрепления бицепсов оказывается впереди от точки вращения на расстоянии гораздо меньше 5 см, и возможная сила действия на кисть также гораздо меньше 19,5 кг.

Итак, анализ рычажных систем тела зависит от знания: (1) места прикрепления мышцы; (2) его отдаленности от точки вращения рычага; (3) длины плеча рычага; (4) положения рычага. Телу нужны много типов движений, некоторые из них нуждаются в большой силе, а другим нужна большая амплитуда движения, поэтому существуют много разных типов мышц, некоторые из них длинные и сокращаются на большом расстоянии, а другие — короткие, но имеют большие площади поперечного сечения и могут обеспечить чрезвычайную силу сокращения на коротком расстоянии. Исследование разных типов мышц, рычажных систем и их движений назы-

вают *кинезиологией* (*физиологией движений*), что является важным разделом физиологической анатомии человека.

«Установка» части тела путем сокращения мышц агонистов и антагонистов на противоположных сторонах сустава. Коактивация мышц агонистов и антагонистов. Практически все движения тела связаны с одновременным сокращением мышц агонистов и антагонистов на противоположных сторонах суставов, что называют *коактивацией* мышц агонистов и антагонистов. Коактивация контролируется двигательными центрами головного и спинного мозга.

Положение каждой части тела, например руки или ноги, определяется относительными степенями сокращения групп мышц агонистов и антагонистов. Предположим, что рука или нога должны находиться в среднем положении. Для этого мышцы агонисты и антагонисты возбуждаются примерно в одинаковой степени. Вспомните, что мышцы при удлинении сокращаются с большей силой, чем при укорочении (см. рис. 6–9): мышца развивает максимальную силу сокращения при ее полной функциональной длине и не развивает почти никакой силы при длине, равной половине исходной. Следовательно, удлиненная мышца на одной стороне сустава может сокращаться с гораздо большей силой, чем более короткая мышца на противоположной стороне. По мере того, как рука или нога движутся в направлении своего среднего положения, сила сокращения более длинной мышцы уменьшается, тогда как сила сокращения более короткой мышцы возрастает до тех пор, пока обе силы не станут равны друг другу. В этот момент движение руки или ноги останавливается. Таким образом, путем изменения степени активации мышц агонистов и антагонистов нервная система управляет положением руки или ноги.

Мы узнаем в главе 54, что моторная нервная система имеет важные дополнительные механизмы для компенсации различных мышечных нагрузок при управлении процессом позиционирования.

Реконструкция мышцы для приведения ее в соответствие с функцией

Все мышцы тела постоянно реконструируются, приспосабливаясь к предназначенной им функции. Изменяются их диаметр, длина, развиваемая сила, снабжение сосудами и даже типы мышечных волокон (в небольшой степени). Этот процесс реконструкции часто осуществляется довольно быстро — в течение нескольких недель. Эксперименты на животных показали, что в некоторых мелких, активных мышцах сократительные белки могут замещаться в течение такого небольшого периода как 2 нед.

Гипертрофия и атрофия мышц. Увеличение общей массы мышцы называют *мышечной гипертрофией*, а уменьшение — *мышечной атрофией*.

Мышечная гипертрофия практически всегда является результатом увеличения количества актиновых и миозиновых нитей в каждом мышечном волокне, что ведет к их укрупнению. Это называют простой *гипертрофией волокон*. Степень гипертрофии значительно возрастает, если во время сокращения мышца нагружена. Для развития значительной гипертрофии достаточно лишь нескольких сильных сокращений в день в течение 6–10 нед.

Механизм, с помощью которого сильное сокращение ведет к гипертрофии, не ясен. Известно, однако, что при развитии гипертрофии резко ускоряется синтез мышечных сократительных белков. Это способствует постепенному увеличению числа актиновых и миозиновых нитей в миофибриллах, количество которых часто возрастает до 50%. Отмечено также, что некоторые миофибриллы в гипертрофированной мышце сами расщепляются с формированием новых миофибрилл, но важность этого процесса при обычной мышечной гипертрофии еще неизвестна.

Наряду с увеличением размера миофибрилл также усиливаются ферментные энергообразующие системы. Это особенно выражено у ферментов для гликолиза, который обеспечивает быструю доставку энергии во время мощного кратковременного сокращения мышцы.

Если в течение многих недель мышца не используется, скорость распада сократительных белков в ее волокнах становится выше скорости их восстановления. В результате развивается мышечная атрофия.

Приспособление длины мышцы. Когда мышцы растягиваются за пределы их нормальной длины, развивается другой тип гипертрофии. Это ведет к добавлению новых саркомеров на концах мышечных волокон, где они прикрепляются к сухожилиям. Известно, что во вновь развивающейся мышце новые саркомеры могут добавляться очень быстро — до нескольких саркомеров в минуту, что характеризует возможную скорость развития этого типа гипертрофии. Напротив, если мышца постоянно остается короче нормальной длины, саркомеры на концах мышечных волокон могут фактически исчезнуть. С помощью этих процессов мышцы постоянно реконструируются, чтобы иметь соответствующую длину для надлежащего мышечного сокращения.

Гиперплазия мышечных волокон. Когда мышца развивает чрезмерную силу сокращения (в редких случаях), кроме гипертрофии волокон возрастает и их абсолютное число. Это увеличение числа волокон называют *гиперплазией*. Во время этого процесса происходит линейное расщепление предварительно увеличенных волокон.

Эффекты денервации мышц. При нарушении связи мышцы с иннервирующим ее нервом она больше не получает сигналов к сокращению, что необходимо для поддержания нормального размера мышцы. Следовательно, практически сразу начинается атрофия. Спустя примерно 2 мес дегенеративные изменения начинают проявляться

в самих мышечных волокнах. При быстром восстановлении иннервации мышцы (в течение примерно 3 мес) возможно полное восстановление функции, но с этого времени способность к функциональному восстановлению постепенно снижается вплоть до невозможности какого-либо дальнейшего восстановления функции через 1–2 года.

В конечной стадии денервационной атрофии большинство мышечных волокон разрушаются и замещаются фиброзной и жировой тканью. Сохранившиеся волокна состоят из длинной клеточной мембраны мышечной клетки с различимыми ядрами, но со слабыми сократительными свойствами или полным их отсутствием. При восстановлении нервного снабжения эти волокна практически не способны к регенерации миофибрилл.

Фиброзная ткань, замещающая мышечные волокна во время денервационной атрофии, тоже проявляет тенденцию к дальнейшему укорочению в течение многих месяцев, что называют *контрактурой*. Следовательно, одна из наиболее важных проблем в практике физиотерапии состоит в удержании подвергающихся атрофии мышц от развития нарушающих работоспособность и обезображивающих контрактур. Это достигается ежедневным растягиванием мышц или использованием аппаратов, удерживающих мышцы в растянутом состоянии во время развития атрофии.

Восстановление сокращения мышц при полиомиелите: развитие макромоторных единиц. Если разрушается часть иннервирующих мышцу нервных волокон, как обычно бывает при полиомиелите, оставшиеся нервные волокна разветвляются, формируя новые аксоны, которые затем иннервируют многие из парализованных мышечных волокон. Это ведет к формированию крупных двигательных единиц, называемых *макромоторными единицами*. Число мышечных волокон в них может в 5 раз превышать нормальное количество волокон на каждый мотонейрон спинного мозга. Это снижает точность управления больными мышцами, но позволяет им в некоторой степени восстановить силу.

Трупное окоченение

Через несколько часов после смерти все мышцы тела приходят в состояние *контрактуры*, называемой трупным окоченением, при котором мышцы сохраняют сокращенное состояние, становясь ригидными даже без потенциалов действия. Ригидность мышц возникает в результате потери АТФ, необходимого для отделения поперечных мостиков от актиновых нитей для осуществления расслабления. Мышцы остаются в состоянии окоченения до тех пор, пока (примерно через 15–25 ч) не распадутся мышечные белки, преимущественно в результате аутолиза (самопереваривания) под действием ферментов, выделяющихся из лизосом. Все эти процессы происходят быстрее в условиях повышенной температуры.

Литература

Berchtold M.W., Brinkmeier H., Muntener M. Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. Physiol Rev 80:1215, 2000.

Brooks S.V. Current topics for teaching skeletal muscle physiology. Adv Physiol Educ 27:171, 2003.

Clausen T. Na^+-K^+ pump regulation and skeletal muscle contractility. Physiol Rev 83:1269, 2003.

Glass D.J. Molecular mechanisms modulating muscle mass. Trends Mol Med 8:344, 2003.

Glass D.J. Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. Nat Cell Biol 5:87, 2003.

Gordon A.M., Homsher E., Regnier M:. Regulation of contraction in striated muscle. Physiol Rev 80:853, 2000.

Gordon A.M., Regnier M., Homsher E. Skeletal and cardiac muscle contractile activation: tropomyosin «rocks and rolls». News Physiol Sci 16:49, 2001.

Huxley A.F., Gordon A.M. Striation patterns in active and passive shortening of muscle. Nature (Lond) 193:280, 1962.

Huxley H.E. A personal view of muscle and motility mechanisms. Annu Rev Physiol 58:1, 1996.

Jurkat-Rott K., Lerche H., Lehmann-Horn F. Skeletal muscle channelopathies. J Neurol 249:1493, 2002.

Kjær M. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. Physiol Rev 84:649, 2004.

MacIntosh B.R. Role of calcium sensitivity modulation in skeletal muscle performance. News Physiol Sci 18:222, 2003.

Matthews G.G. Cellular Physiology of Nerve and Muscle. Malden, MA: Blackwell Science, 1998.

Sieck G.C., Regnier M. Plasticity and energetic demands of contraction in skeletal and cardiac muscle. J Appl Physiol 90:1158, 2001.

Stamler J.S., Meissner G. Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. Physiol Rev 81:209, 2001.

Szent-Gyorgyi A.G. Regulation of contraction by calcium binding myosins. Biophys Chem 59:357, 1996.

Возбуждение скелетной мышцы. Нервно-мышечная передача и сопряжение возбуждения и сокращения

Передача импульсов от нервных окончаний к волокнам скелетной мышцы. Нервно-мышечное соединение

Волокна скелетных мышц иннервируются толстыми миелинизированными нервными волокнами, исходящими от крупных мотонейронов передних рогов спинного мозга. Как отмечалось в главе 6, каждое нервное волокно после вхождения в брюшко мышцы ветвится и иннервирует от 3 до нескольких сотен волокон скелетной мышцы. Каждое нервное окончание в области средней части мышечного волокна образует синапс, называемый *нервно-мышечным соединением*. Потенциал действия, возникающий под влиянием нервного сигнала в мышечном волокне, распространяется в обе стороны к его концам. На каждом мышечном волокне, за исключением примерно 2%, формируется только один синапс.

Физиологическая анатомия нервно-мышечного соединения. Двигательная концевая пластинка. На рис. 7–1А и Б показано нервно-мышечное соединение между толстым миелинизированным нервным волокном и мышечной клеткой. Нервное волокно формирует совокупность *разветвляющихся нервных окончаний*, которые погружаются в поверхность мышечного волокна, оставаясь, однако, снаружи его плазматической мембраны. Всю структуру называют *двигательной концевой пластинкой*. Она покрыта одной или несколькими шванновскими клетками, которые изолируют пластинку от окружающей жидкости.

На рис. 7–1В показана схема электронной микрофотографии синапса между одиночным окончанием аксона и мембраной мышечного волокна. Углубление мышечной мембраны называют *синаптическим желобком*, или *синаптической впадиной*, а пространство между мембранами нервного окончания и мышечного волокна — *синаптическим пространством*, или *синаптической щелью*. Ширина этого пространства — 20–30 нм. На дне желобка имеется множество более мелких *складок мембраны* мышечного волокна, называемых *субневральными углублениями*. Их наличие существенно увеличивает площадь поверхности, на которую может действовать синаптический медиатор.

В окончании аксона содержится большое количество митохондрий, поставляющих АТФ — источник энергии, необходимой для синтеза возбуждающего медиатора *ацетилхолина*, который, в свою очередь, возбуждает мембрану мышечного волокна. Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме окончания и быстро абсорбируется в многочислен-

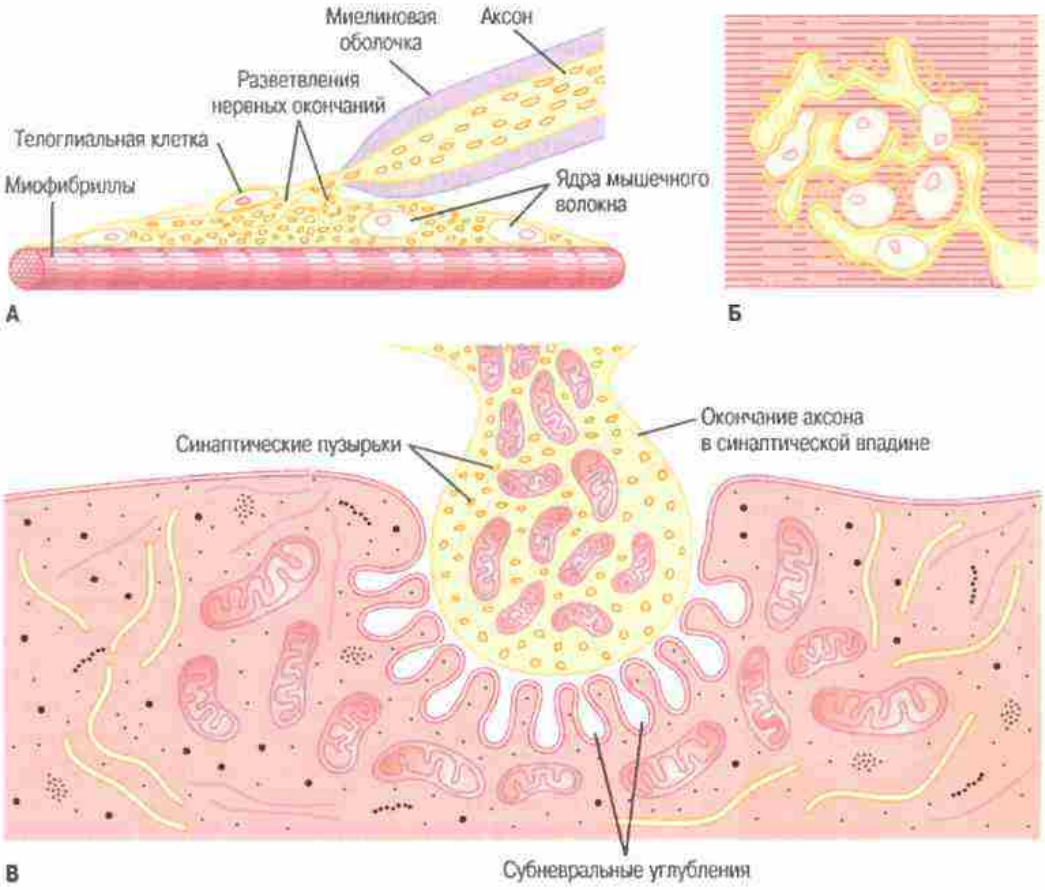


Рис. 7–1

Различные проекции двигательной концевой пластинки. **А.** Продольный срез через концевую пластинку. **Б.** Вид концевой пластинки снаружи. **В.** Вид места контакта между одиночным окончанием аксона и мембраной мышечного волокна на электронной микрофотографии [Fawcett D.W. A Textbook of Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1986; с измен.]

ные мелкие *синаптические везикулы* (пузырьки), примерно 300000 которых в норме находятся в нервных окончаниях одной концевой пластинки. В синаптической щели много *ацетилхолинэстеразы* — фермента, разрушающего ацетилхолин в течение нескольких миллисекунд после его выделения из синаптических пузырьков.

Секреция ацетилхолина нервными окончаниями

Когда нервный импульс достигает нервно-мышечного соединения, около 125 везикул ацетилхолина раскрываются из терминалей в синаптическое пространство. Некоторые детали этого механизма можно увидеть на рис. 7–2, где представлено увеличенное изображение синаптического пространства с мембраной нервного окончания над ним и мышечной мембраной с ее субневральными углублениями под ним.

На внутренней поверхности нервной мембраны расположены линейные *плотные полоски*, поперечный срез которых виден на рис. 7–2. По сторонам каждой плотной полоски расположены белковые частицы, пронизывающие мембрану нервного волокна, — *электроуправляемые кальциевые каналы*. Когда потенциал действия распространяется по терминали, каналы откры-

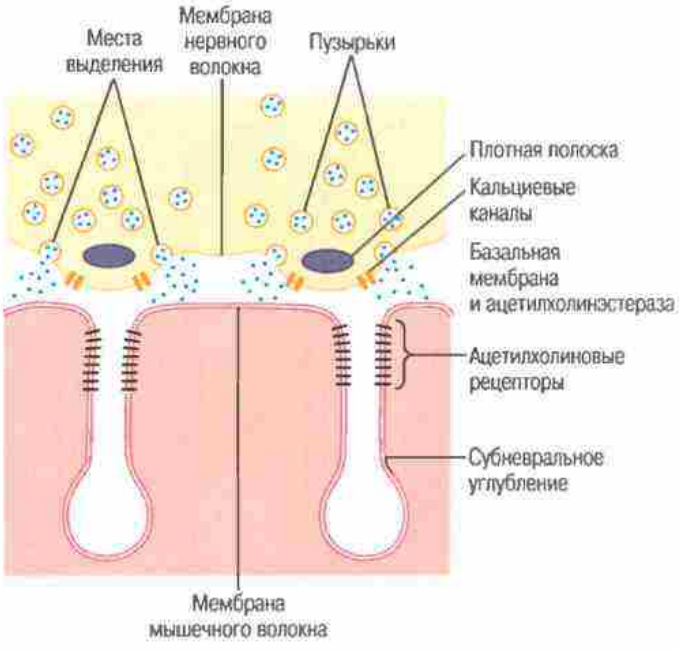


Рис. 7–2

Выделение ацетилхолина из синаптических пузырьков в пресинаптической мембране нервно-мышечного соединения. Обратите внимание на близость участков освобождения медиатора в пресинаптической мембране к ацетилхолиновым рецепторам мембраны мышечного волокна в устьях субневральных углублений

ваются, позволяя ионам кальция диффундировать из синаптического пространства внутрь нервного окончания. Ионы кальция, в свою очередь, как полагают, оказывают особое влияние на ацетилхолиновые везикулы, в результате они притягиваются к мембране нервного волокна, прилежащей к плотным полоскам. Затем везикулы сливаются с мембраной и выделяют ацетилхолин в синаптическое пространство путем *экзоцитоза.*

Некоторые из деталей этого процесса гипотетичны, однако точно известно, что действенным стимулом, вызывающим выделение ацетилхолина из везикул, является вход ионов кальция и что ацетилхолин из везикул выделяется через мембрану нервного волокна, прилежащую к плотным полоскам.

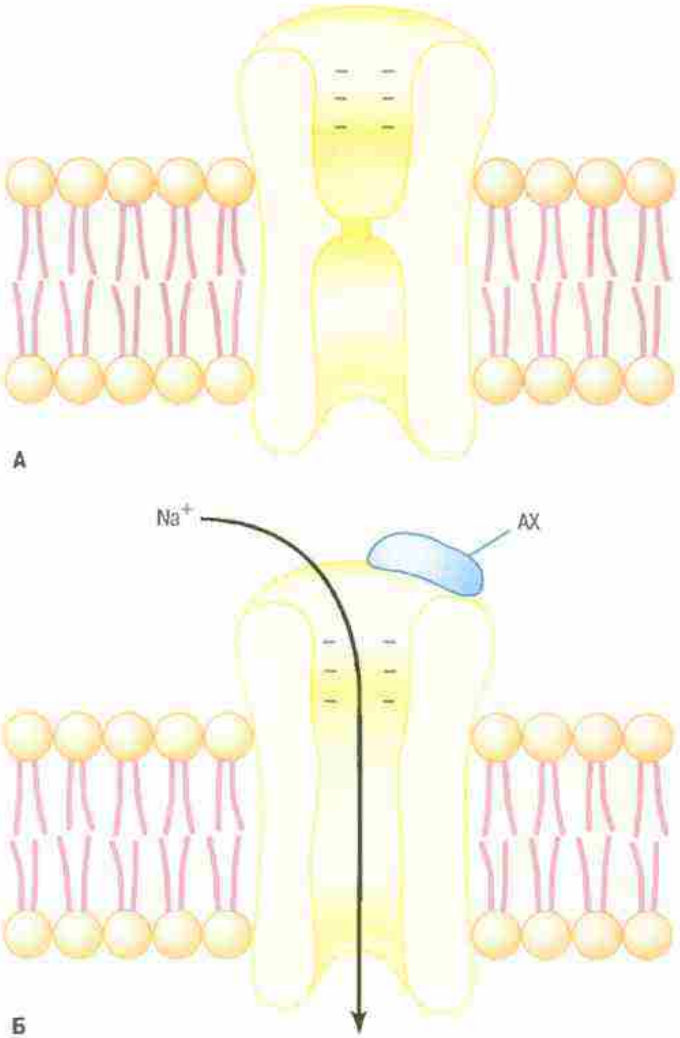


Рис. 7–3

Ацетилхолиновый канал. **А.** Закрытое состояние. **Б.** После прикрепления ацетилхолина (АХ) и конформационного изменения, открывающего канал, ионы натрия входят внутрь мышечного волокна, вызывая развитие потенциала концевой пластинки. Обратите внимание, что отрицательные заряды устья канала препятствуют движению отрицательных ионов, например ионов хлора

Влияние ацетилхолина на постсинаптическую мембрану мышечного волокна, приводящее к открытию ионных каналов. На рис. 7–2 показаны также многочисленные *ацетилхолиновые рецепторы* в мембране мышечного волокна, представляющие собой *управляемые ацетилхолином ионные каналы.* Практически все эти каналы расположены вблизи устьев субневральных углублений, лежащих непосредственно под местом локализации плотных полосок, где ацетилхолин выделяется в синаптическое пространство.

Каждый рецептор представляет собой белковый комплекс с общей молекулярной массой 275000. Комплекс состоит из пяти белковых субъединиц, две из которых являются *альфа*-белками, а три представлены *бета-, дельта- и гамма*-белками. Эти белковые молекулы пронизывают мембрану насквозь, располагаясь бок о бок по кругу и формируя трубчатый канал (рис. 7–3). Канал остается суженным (часть А), пока две молекулы ацетилхолина не прикрепятся соответствующим образом к двум *альфа*-белковым субъединицам. Это вызывает конформационное изменение, открывающее канал (часть Б).

Открытый ацетилхолиновый канал имеет диаметр около 0,65 нм — достаточно большой, чтобы позволить положительным ионам натрия, калия и кальция легко двигаться через отверстие. Напротив, отрицательные ионы, например ионы хлора, не проходят через канал, поскольку их отталкивает сильный отрицательный заряд в устье канала.

Фактически через ацетилхолиновые каналы течет гораздо больше ионов натрия, чем других ионов, по двум причинам. Во-первых, только два положительно заряженных иона имеются в высокой концентрации: ионы натрия во внеклеточной жидкости и ионы калия во внутриклеточной жидкости. Во-вторых, сильный отрицательный потенциал внутри мышечного волокна (–80–90 мВ) притягивает положительно заряженные ионы натрия внутрь волокна, одновременно предупреждая утечку положительно заряженных ионов калия, когда они пытаются выйти наружу.

Как показано на рис. 7–3Б, основной целью открытия управляемых ацетилхолином каналов является обеспечение возможности входа внутрь волокна большого количества ионов натрия, несущих с собой положительные заряды. При этом с внутренней стороны мембраны мышечного волокна возникает местный положительный потенциал, называемый *потенциалом концевой пластинки.* Этот потенциал, в свою очередь, инициирует потенциал действия, который распространяется вдоль мембраны мышечного волокна, вызывая мышечное сокращение.

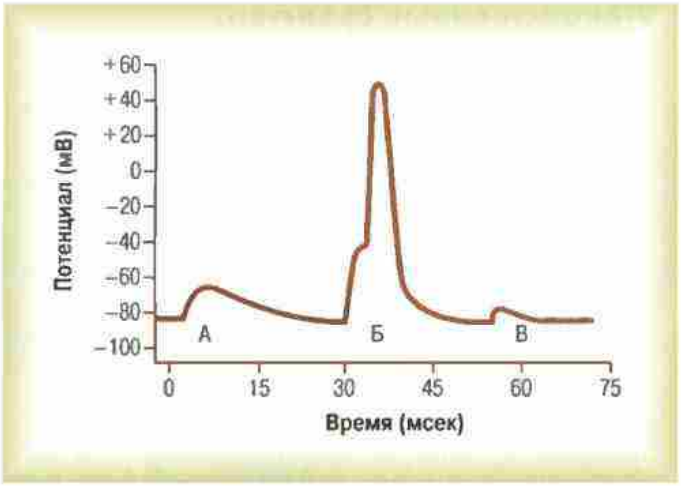


Рис. 7–4

Потенциалы концевой пластинки. **А.** Низкоамплитудный потенциал концевой пластинки, зарегистрированный от кураризированной мышцы и недостаточный для вызова потенциала действия. **Б.** Нормальный потенциал концевой пластинки, вызывающий потенциал действия в мембране мышечного волокна. **В.** Низкоамплитудный потенциал концевой пластинки, возникающий на фоне действия ботулинового токсина, уменьшающего выделение ацетилхолина. Амплитуда этого потенциала также недостаточна для развития потенциала действия в мембране мышечного волокна

Разрушение выделенного ацетилхолина ацетилхолинэстеразой. Ацетилхолиновые рецепторы продолжают активироваться, пока в синаптическом пространстве остается выделившийся в него ацетилхолин. Однако он быстро удаляется двумя способами: (1) основная часть ацетилхолина разрушается ферментом *ацетилхолинэстеразой*, который в основном связан с рыхлым слоем мелкопористой соединительной ткани, заполняющей синаптическое пространство между пресинаптическим нервным окончанием и постсинаптической мышечной мембраной; (2) небольшое количество ацетилхолина диффундирует из синаптического пространства, и он больше не может воздействовать на мембрану мышечного волокна.

Короткий период времени, в течение которого ацетилхолин остается в синаптическом пространстве (обычно несколько миллисекунд), в норме достаточен для возбуждения мышечного волокна. Быстрое удаление ацетилхолина предупреждает непрерывное повторное возбуждение мышечного волокна после того, как оно восстановилось после первичного потенциала действия.

Потенциал концевой пластинки и возбуждение волокна скелетной мышцы. Внезапное поступление ионов натрия внутрь мышечного волокна при открытии ацетилхолиновых каналов приводит к сдвигу электрического потенциала внутри волокна в *локальной области концевой пластинки* в положительном направлении вплоть до –50–75 мВ, создавая *местный потенциал*, называемый *потенциалом концевой пластинки*. Внезапное повышение мембранного потенциала в нервном волокне более чем на 20–30 мВ достаточно для инициации процесса открытия все большего количества натриевых каналов, что сопровождается возникновением потенциала действия на мембране мышечного волокна (см. главу 5).

На рис. 7–4 показан принцип, лежащий в основе развития потенциала действия при возникновении потенциала концевой пластинки. Потенциалы А и В слишком слабы для возбуждения потенциала действия, а потенциал Б гораздо сильнее и вызывает открытие достаточного числа натриевых каналов, поэтому саморегенеративный эффект входа все большего числа ионов натрия внутрь волокна приводит к появлению потенциала действия. Низкая амплитуда потенциала концевой пластинки в точке А обусловлена отравлением мышечного волокна *кураре* — лекарственным средством, блокирующим действие ацетилхолина на ацетилхолиновые каналы в связи с конкуренцией за места связи ацетилхолиновых рецепторов. Снижение амплитуды потенциала концевой пластинки в точке В является результатом действия *ботулинового токсина* — бактериального яда, снижающего количество ацетилхолина, выделяемого нервными окончаниями.

Фактор надежности проведения возбуждения в нервно-мышечном соединении. Утомление синапса. Обычно каждый импульс, приходящий к нервно-мышечному соединению, примерно в 3 раза больше потенциала концевой пластинки, необходимого для возбуждения мышечного волокна. В связи с этим говорят, что нормальное нервно-мышечное соединение имеет высокий *фактор надежности*. Однако стимуляция нервного волокна с частотой выше 100 раз в секунду в течение нескольких минут часто уменьшает число ацетилхолиновых везикул настолько, что импульсы перестают передаваться на мышечное волокно. Это явление называют *утомлением* нервно-мышечного соединения, и такой же эффект приводит к утомлению синапсов центральной нервной системы при их перевозбуждении. При нормальных функциональных состояниях заметное утомление нервно-мышечного соединения возникает редко и лишь при истощающем уровне мышечной активности.

Молекулярная биология образования и выделения ацетилхолина

В связи с достаточно большим размером нервно-мышечного соединения оно является одним из

немногих синапсов нервной системы, в котором раскрыты практически все детали химического проведения.

Так, известны следующие фазы процесса образования и выделения ацетилхолина в этом соединении.

1. Маленькие везикулы размером около 40 нм формируются в аппарате Гольджи в теле мотонейрона спинного мозга. Затем эти везикулы транспортируются аксоплазмой, которая «течет» внутри аксона на всем его протяжении от тела клетки в спинном мозге до периферических нервных окончаний аксона в нервно-мышечном соединении. Около 300000 этих маленьких пузырьков собираются в нервных окончаниях одиночной концевой пластинки в скелетной мышце.
2. Ацетилхолин синтезируется в цитозоле окончания нервного волокна и сразу же транспортируется через мембраны везикул внутрь, где он хранится в высокой концентрации (около 10000 молекул ацетилхолина в каждой везикуле).
3. Прибытие потенциала действия в нервное окончание открывает большое количество электроуправляемых кальциевых каналов в мембране нервного окончания. В результате концентрация ионов кальция с внутренней стороны мембраны окончания повышается более чем в 100 раз, что, в свою очередь, увеличивает скорость слияния везикул ацетилхолина с мембраной окончания примерно в 10000 раз. Это слияние приводит к разрыву множества везикул и делает возможным *экзоцитоз* ацетилхолина в синаптическое пространство. В ответ на каждый потенциал действия обычно разрываются около 125 везикул. Через несколько миллисекунд ацетилхолин расщепляется ацетилхолинэстеразой на ион ацетата и холин, который активно реабсорбируется внутрь нервного окончания, где используется для формирования нового ацетилхолина. Эта последовательность событий происходит в течение 5–10 мсек.
4. В нервном окончании количества доступных для использования везикул достаточно для передачи лишь нескольких тысяч импульсов с нерва на мышцу. Следовательно, для непрерывного функционирования нервно-мышечного соединения необходимо быстрое образование новых везикул. В течение нескольких секунд после окончания каждого потенциала действия в мембране нервного окончания появляются *окаймленные ямки*. Их появление связано с функцией сократительных белков нервного окончания, особенно белка *клатрина*, который прикрепляется к мембране в области образования везикул. В течение примерно 20 сек белки сокращаются, вызывая отрыв ямок от внутренней стороны мембраны с формированием новых везикул. Через несколько секунд внутрь этих везикул транспортируется ацетилхолин, и везикулы готовы для нового цикла выделения ацетилхолина.

Лекарственные средства, усиливающие или блокирующие передачу в нервно-мышечном соединении

Лекарственные средства, стимулирующие мышечное волокно подобно ацетилхолину. Многие химические соединения, включая *метахолин*, *карбахол* и *никотин*, оказывают такое же влияние на мышечное волокно, как и ацетилхолин. Различие между действием этих лекарственных веществ и ацетилхолином заключается в том, что лекарства не расщепляются холинэстеразой или разрушаются так медленно, что их действие часто продолжается от нескольких минут до нескольких часов. Эти лекарственные вещества вызывают локальную деполяризацию мембраны мышечного волокна в области двигательной концевой пластинки, где располагаются рецепторы для ацетилхолина. В результате каждый раз после восстановления мышечного волокна от предыдущего сокращения эти деполяризованные за счет утечки ионов области инициируют новый потенциал действия, вызывая состояние мышечного спазма.

Лекарственные средства, стимулирующие нервно-мышечное соединение путем инактивации ацетилхолинэстеразы. Хорошо известны три лекарственных средства (*неостигмин*, *физостигмин* и *диизопропилфторфосфат*), которые инактивируют ацетилхолинэстеразу в синапсах, в результате гидролиз ацетилхолина не происходит. С каждым последующим нервным импульсом накапливается дополнительный ацетилхолин, повторно стимулирующий мышечное волокно. Это вызывает *мышечный спазм* даже при незначительном числе нервных импульсов, поступающих к мышце. К сожалению, это может привести к смерти за счет удушья из-за ларингоспазма.

Неостигмин и физостигмин, соединяясь с ацетилхолинэстеразой, могут тормозить ее действие в течение нескольких часов, затем данные вещества отделяются от ацетилхолинэстеразы, и она вновь становится активной. Напротив, диизопропилфторфосфат, который является боевым отравляющим нервно-паралитическим газом, инактивирует ацетилхолинэстеразу в течение недель, что делает этот газ смертельно опасным.

Лекарственные вещества, блокирующие передачу в нервно-мышечном соединении. Группа лекарственных веществ, известных как *курареподобные вещества*, могут предупреждать проведение импульсов с нервного окончания на мышцу. Например, D-тубокурарин блокирует действие ацетилхолина на ацетилхолиновые рецепторы мышечного волокна, предупреждая повышение проницаемости каналов мышечной мембраны до уровня, достаточного для возникновения потенциала действия.

Миастения

Миастения (*myasthenia gravis*) встречается примерно у 1 из 20000 людей. При этом заболевании из-

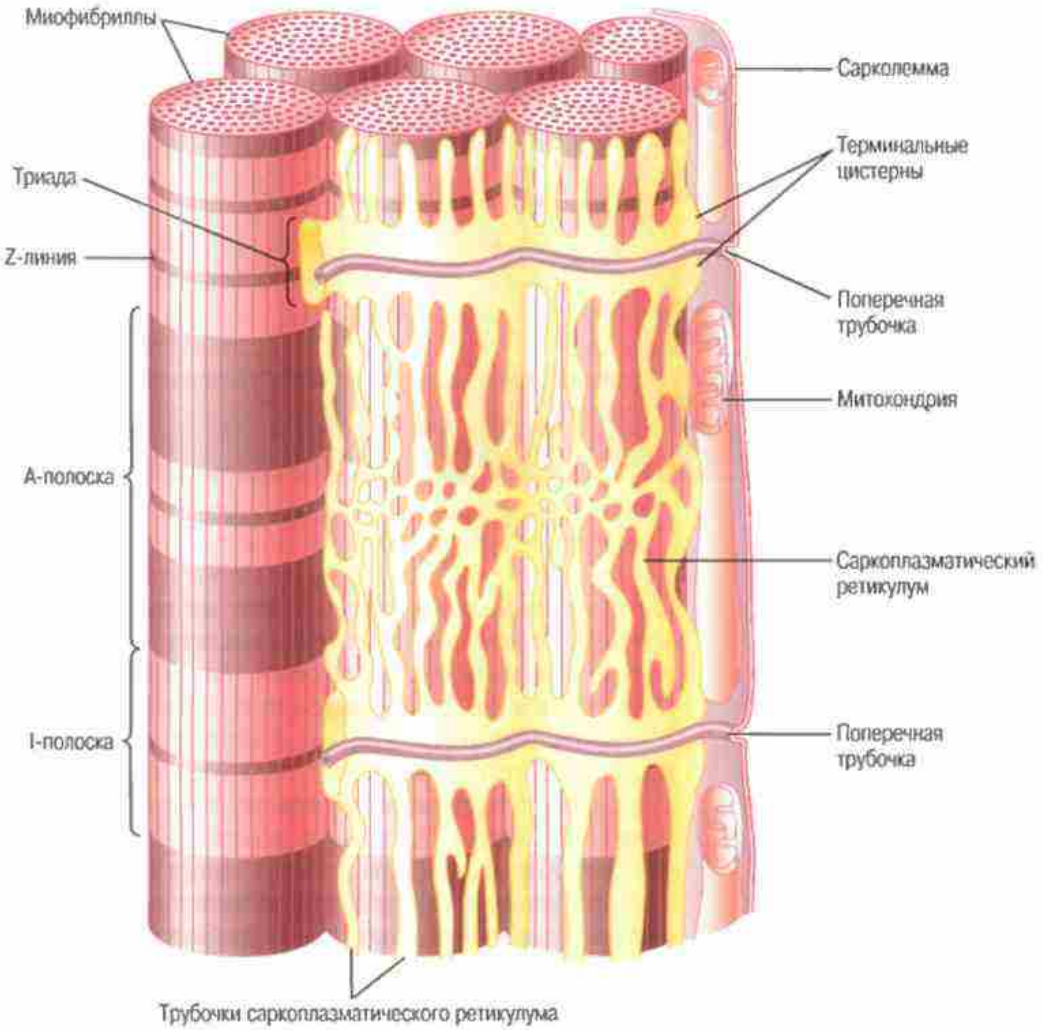


Рис. 7–5

Система поперечных Т-трубочек и саркоплазматического ретикулума. Обратите внимание, что Т-трубочки связаны с наружной стороной клеточной мембраны и, погружаясь в мышечное волокно, тесно прилегают к концам продольных трубочек саркоплазматического ретикулума, окружающих со всех сторон сокращающиеся миофибриллы. На рисунке представлена мышца лягушки, в волокнах которой на каждый саркомер приходится одна Т-трубочка, расположенная на уровне Z-линии. Аналогичная структура обнаружена в сердечной мышце млекопитающих, но в скелетной мышце млекопитающих на каждый саркомер приходятся две Т-трубочки, расположенные на уровне соединений А- и I-полосок (рис. Sylvia Colard Keene) [Bloom W., Fawcett D.W. A Textbook of Histology. Philadelphia. WB Saunders, 1986; с измен.]

за неспособности нервно-мышечных соединений передавать достаточное количество сигналов с нервных волокон на мышечные возникает мышечный паралич. В крови большинства больных с миастенией обнаружены антитела против белков натриевых каналов, управляемых ацетилхолином. Это позволяет полагать, что миастения является аутоиммунным заболеванием, при котором у больных развивается иммунитет против собственных управляемых ацетилхолином ионных каналов. Возникающие в мышечных волокнах потенциалы концевой пластинки слишком слабы для стимуляции мышечных волокон. При достаточно тяжелом поражении больной умирает от паралича, в частности паралича дыхательных мышц. Обычно состояние можно облегчить на несколько часов путем введения *неостигмина* или некоторых других антихолинэстеразных средств, позволяющих ацетилхолину накапливаться в синаптическом пространстве в концентрациях выше нормы. В течение нескольких минут двигательные функции у некоторых парализованных людей могут стать почти нормальными, но через несколько часов потребуется новая доза неостигмина.

Потенциал действия мышцы

Почти все, что изложено в главе 5 о возникновении и проведении потенциалов действия в нервных волокнах, в равной степени касается и волокон скелетной мышцы, за исключением количественных различий. Некоторые из количественных аспектов мышечных потенциалов перечислены далее.

1. Мембранный потенциал покоя скелетномышечного волокна, как и у крупных миелинизированных нервных волокон, составляет –80–90 мВ.
2. Длительность потенциала действия в скелетномышечных волокнах примерно от 1 до 5 мсек, т.е. в 5 раз больше, чем в крупных миелинизированных нервных волокнах.
3. Скорость проведения потенциала действия в волокнах скелетной мышцы — от 3 до 5 м/сек, т.е. примерно 1/13 скорости его проведения в крупных миелинизированных нервных волокнах, возбуждающих скелетную мышцу.

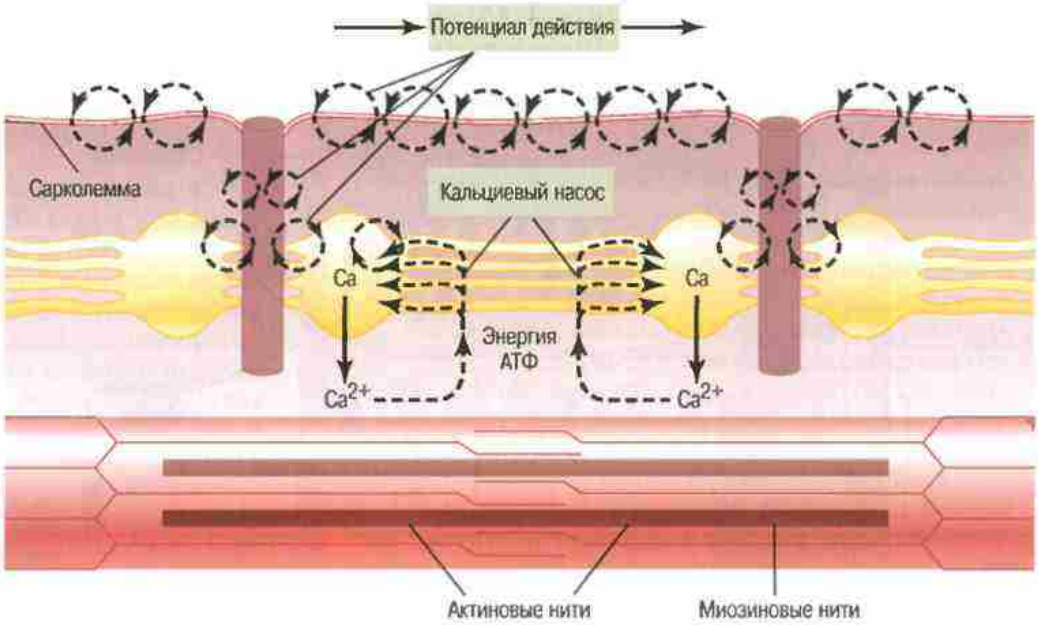


Рис. 7–6

Сопряжение возбуждения и сокращения в мышце: (1) потенциал действия, вызывающий выделение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума; (2) обратный транспорт ионов кальция кальциевым насосом

Распространение потенциала действия внутрь мышечного волокна по поперечным трубочкам

Волокно скелетной мышцы так велико, что потенциал действия, распространяющийся по поверхностной мембране, почти не вызывает тока в глубине волокна. Однако для генерации максимального мышечного сокращения ток должен проникать глубоко в мышечное волокно, подходя как можно ближе к отдельным миофибриллам. Это обеспечивается проведением потенциалов действия по *поперечным трубочкам* (Т-трубочкам), которые проходят через все мышечное волокно с одной его стороны до другой (рис. 7–5). Потенциалы действия Т-трубочек ведут к выделению ионов кальция внутри мышечного волокна в непосредственной близости от миофибрилл, и эти ионы затем вызывают сокращение. Весь этот процесс называют сопряжением *возбуждения* и *сокращения*.

Процесс сопряжения возбуждения и сокращения

Система поперечных трубочек и саркоплазматического ретикулума

На рис. 7–5 показаны миофибриллы, окруженные системой Т-трубочек и саркоплазматического ретикулума. Т-трубочки очень маленькие и располагаются относительно миофибрилл поперечно. Они начинаются у мембраны клетки и проходят сквозь мышечное волокно от одной его стороны до противоположной. Трубочки разветвляются и формируют сплошные *слои* из Т-трубочек, расположенные вокруг каждой миофибриллы (на рисунке это не показано). В *месте отхождения Т-трубочек от клеточной мембраны они открываются во внеклеточное пространство.* Следовательно, Т-трубочки сообщаются с окружающей мышечное волокно внеклеточной жидкостью, которая содержится также в их просвете. Другими словами, Т-трубочки являются направленными внутрь выростами клеточной мембраны. В связи с этим при распространении потенциала действия по мембране мышечного волокна изменение потенциала распространяется также по Т-трубочкам в глубь мышечного волокна. Электрические токи, возникающие вокруг Т-трубочек, вызывают мышечное сокращение.

На рис. 7–5 желтым цветом выделен *саркоплазматический ретикулум.* Он состоит из двух основных частей: (1) больших камер, называемых *терминальными цистернами,* которые прилежат к Т-трубочкам; (2) длинных продольных трубочек, со всех сторон окружающих сократительные миофибриллы.

Выделение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума

Одним из специфических свойств саркоплазматического ретикулума является наличие внутри его везикулярных трубочек с высокой концентрацией ионов кальция, множество которых выделяются из каждой везикулы при возникновении потенциала действия в прилежащей Т-трубочке.

На рис. 7–6 показано, что потенциал действия Т-трубочки ведет к появлению местных токов, проникающих внутрь цистерн саркоплазматического ретикулума в местах их примыкания к

Т-трубочке. Это, в свою очередь, ведет к быстрому открытию большого числа кальциевых каналов в мембранах цистерн и прикрепленных к ним продольных трубочек. Каналы остаются открытыми несколько миллисекунд, в течение которых в саркоплазму, окружающую миофибриллы, выделяется достаточное количество ионов кальция, запускающих сокращение (см. главу 6).

Кальциевый насос для удаления ионов кальция из миофибриллярной жидкости после сокращения. После того, как ионы кальция выделились из саркоплазматических трубочек и диффундировали в пространство между миофибриллами, мышечное сокращение продолжается до тех пор, пока сохраняется высокая концентрация ионов кальция. Однако постоянно активный кальциевый насос, расположенный в стенках саркоплазматического ретикулума, удаляет ионы кальция из миофибрилл назад в систему продольных трубочек ретикулума. Этот насос может увеличивать концентрацию ионов кальция внутри трубочек примерно в 10000 раз. Кроме того, внутри ретикулума есть белок *кальсеквестрин*, способный дополнительно связывать в 40 раз больше кальция.

Выброс ионов кальция при возбуждении. В покое нормальная концентрация ионов кальция (менее 10^{-7} моль/л) в цитозоле, омывающем миофибриллы, слишком мала для возникновения сокращения. В связи с этим тропонин-тропомиозиновый комплекс продолжает тормозить актиновые нити, поддерживая расслабленное состояние мышцы.

Возбуждение системы Т-трубочек приводит к выделению из саркоплазматического ретикулума достаточного числа ионов кальция и повышению их концентрации в миофибриллярной жидкости до 2×10^{-4} моль/л, т.е. в 500 раз, что примерно в 10 раз превышает уровень, необходимый для возникновения максимального мышечного сокращения. Сразу после этого кальциевый насос вновь откачивает ионы кальция. Общая продолжительность этого кальциевого выброса в волокне обычной *скелетной мышцы* составляет примерно 1/20 сек, хотя в некоторых волокнах она может быть в несколько раз больше, а в других — в несколько раз меньше. (В сердечной мышце кальциевый выброс может продолжаться примерно 1/3 сек в связи с большой длительностью потенциала действия волокон сердечной мышцы.)

Во время кальциевого выброса происходит мышечное сокращение. Для непрерывного сокращения в течение длительного периода времени необходима серия выбросов кальция, происходящих под действием непрерывной серии повторных потенциалов действия (см. главу 6).

Литература

Allman B.L., Rice C.L. Neuromuscular fatigue and aging: central and peripheral factors. Muscle Nerve 25:785, 2002.

Amonof M.J. Electromyography in Clinical Practice. New York: Churchill Livingstone, 1998.

Brown R.H. Jr. Dystrophin-associated proteins and the muscular dystrophies. Annu Rev Med 48:457, 1997.

Chaudhuri A., Behan P.O. Fatigue in neurological disorders. Lancet 363:978, 2004.

Engel A.G., Ohno K., Shen X.M., Sine S.M. Congenital myasthenic syndromes: multiple molecular targets at the neuromuscular junction. Ann N Y Acad Sci 998:138, 2003.

Haouzi P., Chenuel B., Huszczuk A. Sensing vascular distension in skeletal muscle by slow conducting afferent fibers: neurophysiological basis and implication for respiratory control. J Appl Physiol 96:407, 2004.

Hoch W. Molecular dissection of neuromuscular junction formation. Trends Neurosci 26:335, 2003.

Keesey J.C. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. Muscle Nerve 29:484, 2004.

Lee C. Conformation, action, and mechanism of action of neuromuscular blocking muscle relaxants. Pharmacol Ther 98:143, 2003.

Leite J.F., Rodrigues-Pinguet N., Lester H.A. Insights into channel function via channel dysfunction. J Clin Invest 111:436, 2003.

Payne A.M., Delbono O. Neurogenesis of excitation-contraction uncoupling in aging skeletal muscle. Exerc Sport Sci Rev 32:36, 2004.

Pette D. Historical perspectives: plasticity of mammalian skeletal muscle. J Appl Physiol 90:1119, 2001.

Rekling J.C., Funk G.D., Bayliss D.A. et al. Synaptic control of motoneuronal excitability. Physiol Rev 80:767, 2000.

Schiaffino S., Serrano A. Calcineurin signaling and neural control of skeletal muscle fiber type and size. Trends Pharmacol Sci 23:569, 2002.

Tang W., Sencer S., Hamilton S.L. Calmodulin modulation of proteins involved in excitation-contraction coupling. Front Biosci 7:583, 2002.

Toyoshima C., Nomura H., Sugita Y. Structural basis of ion pumping by Ca^{2+}-ATPase of sarcoplasmic reticulum. FEBS Lett 555:106, 2003.

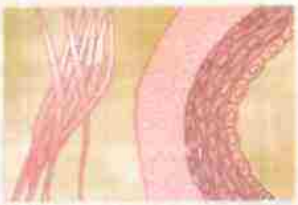
Van der Kloot W., Molgo J. Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction. Physiol Rev 74:899, 1994.

Vincent A. Unraveling the pathogenesis of myasthenia gravis. Nat Rev Immunol 10:797, 2002.

Vincent A., McConville J., Farrugia M.E. et al. Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. Ann N Y Acad Sci 998:324, 2003.

См. также литературу к главам 5 и 6.

Сокращение и возбуждение гладких мышц



Сокращение гладких мышц

В главах 6 и 7 обсуждение касалось скелетных мышц. Теперь обратимся к гладким мышцам, которые состоят из гораздо более мелких волокон, диаметром обычно от 1 до 5 мкм и длиной лишь 20–500 мкм. Волокна скелетных мышц примерно в 30 раз больше в диаметре и в сотни раз длиннее. Многие из основных принципов сокращения применимы как к скелетным, так и к гладким мышцам. Особенно важно, что, по существу, и в скелетных и гладких мышцах сокращение вызывают одни и те же силы притяжения между миозиновыми и актиновыми нитями, но внутренняя анатомическая структура гладкомышечных волокон иная.

Типы гладких мышц

Гладкие мышцы каждого органа отличаются от гладких мышц большинства других органов по нескольким признакам: (1) общим размером; (2) организацией в пучки или пласты; (3) реакцией на разные типы стимулов; (4) особенностями иннервации; (5) функцией. С целью упрощения гладкие мышцы можно в целом разделить на два основных типа (рис. 8–1): *мультиунитарные* и *унитарные*.

Мультиунитарные гладкие мышцы. Мышцы этого типа состоят из отдельных изолированных гладкомышечных волокон. Каждое волокно функционирует независимо от других и часто иннервируется одиночным нервным окончанием, что характерно для скелетномышечных волокон. Более того, наружные поверхности этих волокон, как и волокон скелетных мышц, покрыты тонким слоем подобного основной мембране вещества, представляющего собой мелкодисперсную смесь коллагена и гликопротеинов, помогающих изолировать отдельные волокна друг от друга.

Самая важная особенность мультиунитарных мышечных волокон: каждое из них может сокращаться независимо от других, а регуляция осуществляется главным образом нервными сигналами. И наоборот, большая доля управления унитарной гладкой мышцей осуществляется не нервными сигналами. Примером мультиунитарных гладких мышц могут служить ресничная мышца, мышца радужной оболочки глаза и мышцы, поднимающие волосы при стимуляции симпатической нервной системы.

Унитарные гладкие мышцы. Термин «*унитарный*» подразумевает массу из сотен и тысяч гладкомышечных волокон, которые сокращаются вместе как единое целое. Волокна обычно организованы в пласты или пучки, и их клеточные мембраны плотно прилежат друг к другу во множестве точек, поэтому сила, развиваемая одним мышечным волокном, может передаваться следующему. Кроме того, клеточные мембраны соединяются многочисленными *щелевыми контактами*,

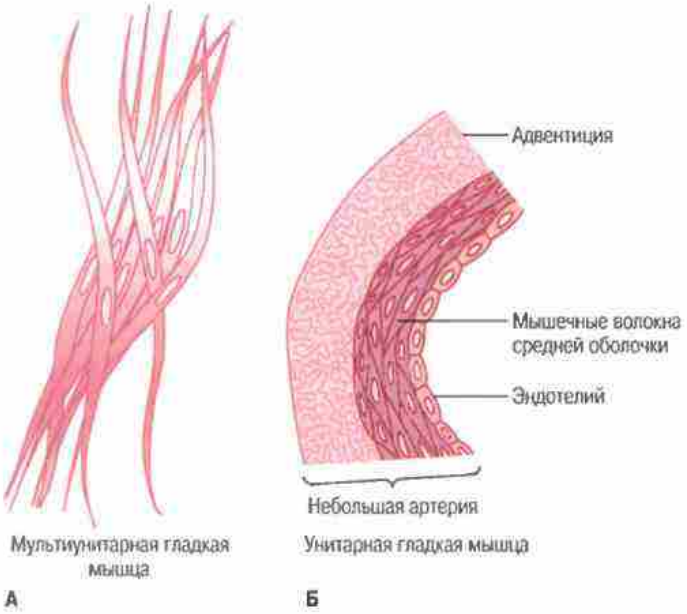


Рис. 8–1

Мультиунитарная (**А**) и унитарная (**Б**) гладкие мышцы

через которые ионы могут свободно перетекать из одной мышечной клетки в другую, и потенциалы действия (или просто ионный ток, без потенциалов действия) могут распространяться от одного волокна к следующему, способствуя одновременному сокращению мышечных волокон. Эти гладкие мышцы также называют *синцитиальными гладкими мышцами* из-за синцитиальных взаимосвязей между волокнами, или *висцеральными гладкими мышцами*, поскольку они обнаруживаются в стенках большинства внутренних органов тела, включая кишечник, желчные пути, мочеточники, матку и многие кровеносные сосуды.

Механизм сокращения гладких мышц

Химическая основа сокращения гладких мышц

Гладкие мышцы содержат *актиновые* и *миозиновые нити*, имеющие химические характеристики, подобные актиновым и миозиновым нитям скелетных мышц. Но в гладких мышцах нет тропонинового комплекса, необходимого для запуска сокращения скелетной мышцы, следовательно, механизм инициации сокращения в них другой. Этот механизм подробно обсуждается далее в этой главе.

Химические исследования показали, что актиновые и миозиновые нити, извлеченные из гладких мышц, взаимодействуют друг с другом во многом так же, как и в скелетной мышце. Более того, процесс сокращения активируется ионами кальция, а энергия для сокращения обеспечивается разрушением АТФ до АДФ.

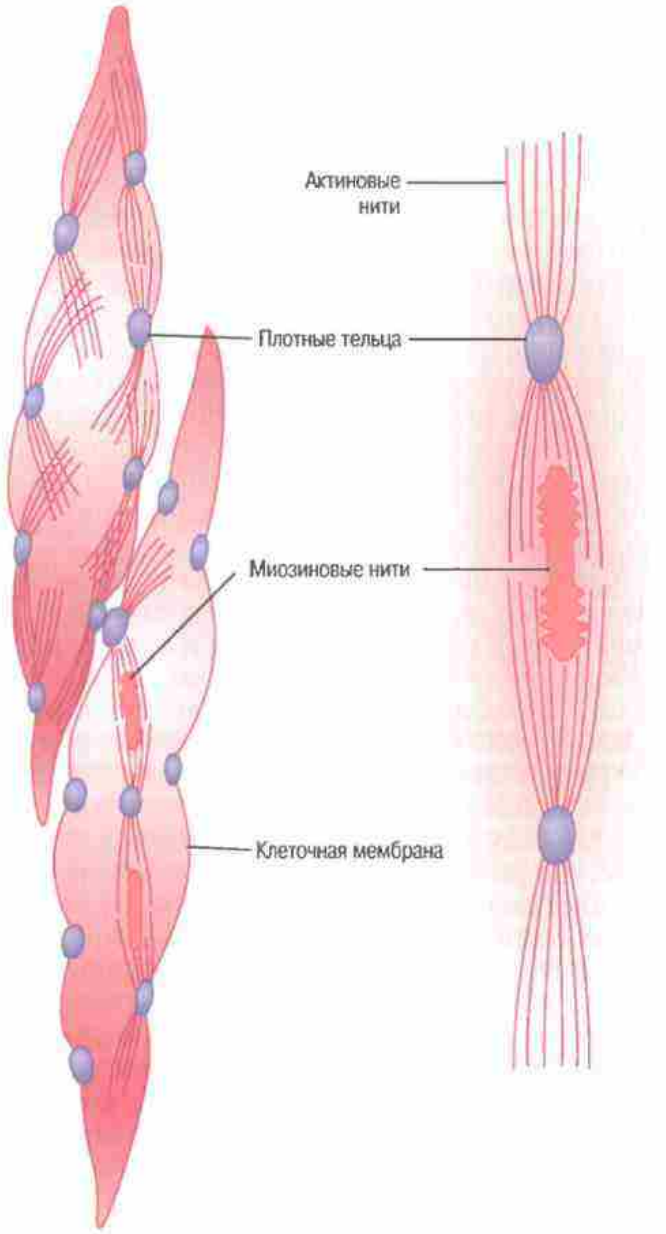


Рис. 8–2

Морфологическая структура гладкой мышцы. В волокне слева вверху видны актиновые нити, исходящие из плотных телец. В волокнах слева внизу и справа на рисунке показано взаимоотношение между миозиновыми и актиновыми нитями

Существуют, однако, значительные различия в морфологической организации гладких и скелетных мышц, а также в сопряжении возбуждения и сокращения, механизме запуска ионами кальция сократительного процесса, длительности сокращения и количестве энергии, необходимой для сокращения.

Морфологическая основа сокращения гладких мышц

Гладкие мышцы не имеют такой упорядоченной организации актиновых и миозиновых нитей, которая обнаруживается в скелетных мышцах, придавая им «полосатость». С помощью техни-

ки электронной микрофотографии выявляется гистологическая организация, представленная на рис. 8–2. Видно большое число актиновых нитей, прикрепленных к так называемым *плотным тельцам*. Некоторые из этих телец прикрепляются к клеточной мембране, другие распределяются внутри клетки. Некоторые из мембранных плотных телец соседних клеток связываются вместе мостиками из внутриклеточных белков. Через эти мостики в основном передается сила сокращения от одной клетки к другой.

В мышечном волокне среди актиновых нитей разбросаны миозиновые нити. Их диаметр более чем в 2 раза превышает диаметр актиновых нитей. На электронных микрофотографиях актиновых нитей обычно обнаруживают в 5–10 раз больше, чем миозиновых.

Справа на рис. 8–2 представлена предполагаемая структура отдельной сократительной единицы внутри гладкомышечной клетки, где видно большое число актиновых нитей, исходящих от двух плотных телец; концы этих нитей перекрывают миозиновую нить, расположенную посередине между плотными тельцами. Эта сократительная единица похожа на сократительную единицу скелетной мышцы, но без специфической регулярности ее структуры. В сущности, плотные тельца гладкой мышцы играют ту же роль, что и Z-диски в скелетной мышце.

Существует и другое различие. Большинство миозиновых нитей имеют поперечные мостики с так называемой боковой полярностью. Мостики организованы следующим образом: на одной стороне они шарнирно фиксируются в одном направлении, а на другой — в противоположном направлении. Это позволяет миозину тянуть актиновую нить с одной стороны в одном направлении, одновременно продвигая с другой стороны другую актиновую нить в противоположном направлении. Такая организация позволяет гладкомышечным клеткам сокращаться с укорочением до 80% их длины вместо укорочения менее чем на 30%, характерного для скелетной мышцы.

Сравнение сокращений гладкой и скелетной мышц

Большинство скелетных мышц сокращаются и расслабляются быстро, но сокращения гладких мышц в основном являются длительными тоническими сокращениями, которые иногда продолжаются в течение нескольких часов или даже дней. Следовательно, можно ожидать, что морфологические и химические особенности гладких мышц должны отличаться от соответствующих характеристик скелетных мышц. Далее обсуждаются некоторые из этих отличий.

Медленная циклическая активность миозиновых поперечных мостиков. В гладкой мышце по сравнению со скелетной гораздо меньше скорость циклической активности миозиновых поперечных мостиков, т.е. скорость их прикрепления к актину, отсоединение от актина и повторное прикрепление для осуществления следующего цикла. Фактически частота циклов составляет лишь от 1/10 до 1/300 этого показателя в скелетной мышце. Однако, как считают, в гладкой мышце значительно больше *относительное количество времени*, в течение которого поперечные мостики остаются прикрепленными к актиновым нитям, что является главным фактором, определяющим силу сокращения. Возможной причиной медленного циклирования является гораздо меньшая по сравнению со скелетной мышцей АТФ-азная активность головок поперечных мостиков, в связи с чем скорость разрушения АТФ — источника энергии для движения головок поперечных мостиков — значительно снижена с соответствующим замедлением скорости их циклов.

Энергия, необходимая для поддержания сокращения гладкой мышцы. При сокращении гладкой мышцы требуется лишь 1/10–1/300 энергии, потребляемой скелетной мышцей для поддержания той же степени напряжения. Полагают, что это тоже результат медленных циклов прикрепления и открепления поперечных мостиков, поскольку на каждый цикл независимо от его длительности требуется только 1 молекула АТФ.

Такое малое потребление энергии гладкой мышцей чрезвычайно важно для экономии общей энергии организма, поскольку гладкие мышцы таких органов, как кишечник, мочевой пузырь, желчный пузырь и других практически постоянно находятся в состоянии тонического сокращения.

Замедленность начала сокращения и расслабления всей гладкомышечной ткани. Типичная гладкомышечная ткань начинает сокращаться спустя 50–100 мсек после возбуждения и примерно через 0,5 сек достигает максимального сокращения, затем снижает силу сокращения в течение следующих 1–2 сек, что дает общее время сокращения 1–3 сек. Это примерно в 30 раз больше продолжительности одиночного сокращения обычного волокна скелетной мышцы. Существуют очень много типов гладких мышц, поэтому сокращения некоторых из них могут быть как короткими (0,2 сек), так и длительными (30 сек).

Медленное начало сокращения гладкой мышцы, как и продолжительность сокращения, связаны с замедленностью прикрепления к актиновым нитям и открепления от них поперечных мостиков. Кроме того, запуск сокращения в ответ на ионы кальция осуществляется гораздо медленнее, чем в скелетной мышце, что обсуждается далее.

Сила мышечного сокращения. Несмотря на относительно небольшое количество миозиновых нитей и замедленность циклов поперечных мостиков в гладких мышцах, максимальная сила их сокращения часто выше, чем сила сокращения скелетных мышц, а именно 4–6 кг/см^2 площади поперечного сечения для гладкой мышцы по сравнению с 3–4 кг для скелетной мышцы. Эта большая сила сокращения гладких мышц является результатом длительного периода прикрепления миозиновых поперечных мостиков к нитям актина.

Механизм «защелки» для длительного удерживания гладкой мышцы в сокращенном состоянии. Сразу после развития гладкой мышцей полной силы сокращения количество продолжающегося возбуждения обычно снижается до уровня, гораздо ниже исходного, однако мышца сохраняет полную силу своего сокращения. Более того, для сохранения полной силы сокращения часто потребляется очень небольшое количество энергии (иногда около 1/300 энергии, необходимой для сопоставимого по длительности сокращения скелетной мышцы). Это называют *механизмом «защелки»*.

Важность этого механизма в том, что с его помощью можно поддерживать длительное тоническое сокращение гладкой мышцы в течение нескольких часов при использовании незначительного количества энергии. От нервных волокон или гормональных источников требуется лишь слабый непрерывный возбуждающий сигнал.

Релаксация напряжения гладкой мышцы. Другой важной особенностью гладкой мышцы (особенно унитарных висцеральных гладких мышц многих полых органов) является их способность возвращаться практически к своей *первоначальной силе сокращения* через секунды или минуты после удлинения или укорочения. Например, растяжение гладкой мышцы стенки мочевого пузыря при внезапном увеличении объема жидкости в нем сразу ведет к значительному подъему давления в пузыре. Однако вслед за этим в течение периода от 15 сек до примерно 1 мин, несмотря на продолжающееся растяжение стенки пузыря, давление возвращается практически к исходному уровню. Затем когда объем увеличивается еще на один шаг, тот же эффект повторяется вновь.

И наоборот, когда объем внезапно уменьшается, давление сначала падает до очень низких значений, но затем в течение следующих нескольких секунд или минут возвращается назад к исходному или близкому к нему уровню. Эти явления называют *релаксацией напряжения* и *обратной релаксацией напряжения*. Значение этих явлений состоит в том, что, за исключением коротких периодов времени, они позволяют полому органу поддерживать в его просвете примерно одно и то же давление, несмотря на долговременные, значительные по величине изменения объема.

Регуляция сокращения ионами кальция

Как и в скелетной мышце, пусковым стимулом для сокращения большинства гладких мышц является увеличение количества внутриклеточных ионов кальция. В разных типах гладких мышц это увеличение может быть вызвано нервной стимуляцией, гормональной стимуляцией, растяжением волокна или даже изменением химического состава окружающей волокно среды.

Однако в гладких мышцах нет тропонина (регуляторного белка, который активируется кальцием). Сокращение гладкой мышцы активируется совершенно другим механизмом, изложенным далее.

Соединение ионов кальция с кальмодулином. Активация миозинкиназы и фосфорилирование головки миозина. Вместо тропонина гладкомышечные клетки содержат большое количество другого регуляторного белка, называемого *кальмодулином*. Хотя этот белок похож на тропонин, он отличается способом запуска сокращения. Кальмодулин делает это путем активации миозиновых поперечных мостиков. Активация и сокращение осуществляются в следующей последовательности.

1. Ионы кальция связываются с кальмодулином.
2. Комплекс кальмодулин–кальций соединяется с фосфорилирующим ферментом *миозинкиназой* и активирует ее.
3. Одна из легких цепочек каждой головки миозина, называемая *регуляторной цепочкой*, фосфорилируется под действием миозинкиназы. Когда эта цепочка не фосфорилирована, циклического прикрепления и отделения миозиновой головки по отношению к актиновой нити не происходит. Но при фосфорилировании регуляторной цепочки головка приобретает способность к повторному связыванию с актиновой нитью и осуществлению всего циклического процесса периодических «подтягиваний», лежащих в основе сокращения, как и в скелетной мышце.

Прекращение сокращения. Роль миозинфосфатазы. Когда концентрация ионов кальция падает ниже критического уровня, изложенные процессы автоматически развиваются в обратном направлении, кроме фосфорилирования головки миозина. Для обратного развития этого состояния нужен другой фермент — *миозинфосфатаза*, который локализуется в жидкостях гладкомышечной клетки и отщепляет фосфатазу от регу-

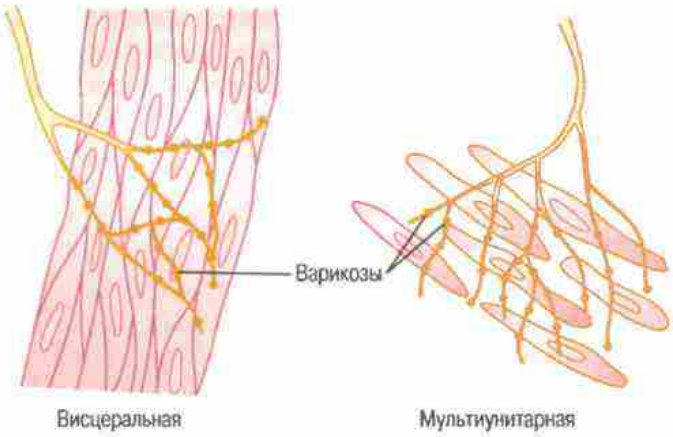


Рис. 8–3

Иннервация гладких мышц

ляторной легкой цепочки. После этого циклическая активность, а значит и сокращение, прекращается. Следовательно, время, необходимое для расслабления мышцы, в большой степени определяется количеством активной миозинфосфатазы в клетке.

Возможный механизм регуляции механизма «защелки»

В связи с важностью механизма «защелки» в функции гладких мышц предпринимаются попытки объяснить это явление, поскольку оно делает возможным долговременное поддержание тонуса гладких мышц многих органов без значительных энергетических затрат. Среди многих предложенных механизмов приводим один из простейших.

Когда сильно активированы и миозинкиназа, и миозинфосфатаза, частота циклов миозиновых головок и скорость сокращения высокие. Затем, когда активация ферментов снижается, частота циклов уменьшается, но в то же время деактивация этих ферментов позволяет миозиновым головкам оставаться прикрепленными к актиновым нитям в течение все более длительной части цикла. Следовательно, число головок, прикрепленных к актиновой нити в любой данный момент времени, остается большим. Поскольку число прикрепленных к актину головок определяет статическую силу сокращения, напряжение удерживается, или «защелкивается». Однако энергии при этом используется мало, поскольку расщепления АТФ до АДФ не происходит, за исключением тех редких случаев, когда какая-нибудь головка отсоединяется.

Нервная и гуморальная регуляция сокращений гладких мышц

Волокна скелетной мышцы стимулируются исключительно нервными сигналами, но сокращения гладкой мышцы могут вызываться множеством типов сигналов: нервными, гормональными, растяжением мышцы и некоторыми другими. Основная причина различий состоит в том, что гладкомышечная мембрана содержит много типов рецепторных белков, способных запустить сократительный процесс. Кроме того, есть и другие рецепторные белки, тормозящие сокращение гладкой мышцы, что также отличает ее от скелетной мышцы. Обсудим сначала нервную регуляцию гладкомышечного сокращения, а затем гормональный контроль и другие способы управления.

Нервно-мышечные соединения в гладких мышцах

Физиологическая анатомия нервно-мышечных соединений гладких мышц. Сложно организованные нервно-мышечные соединения, обнаруживаемые на волокнах скелетных мышц, в гладких мышцах не встречаются. Вместо этого *вегетативные нервные волокна*, иннервирующие гладкие мышцы, обычно диффузно разветвляются на наружной поверхности пласта мышечных волокон (рис. 8–3). В большинстве случаев эти волокна не входят в непосредственный контакт с клеточными мембранами гладкомышечных волокон, а формируют так называемые *диффузные соединения*, которые секретируют медиаторы в матрикс, покрывающий гладкую мышцу, часто на расстоянии от нескольких нанометров до нескольких микрометров от мышечных клеток; затем медиатор диффундирует к клеткам. Более того, при наличии многих слоев мышечных клеток нервные волокна часто иннервируют только наружный слой, и возбуждение распространяется от этого наружного слоя к внутренним слоям путем проведения потенциалов действия по мышечной массе или путем дополнительной диффузии медиатора.

Аксоны, иннервирующие гладкомышечные волокна, не имеют типичных ветвящихся окончаний, характерных для двигательной концевой пластинки волокон скелетной мышцы. Вместо этого большинство тонких концевых частей аксонов имеют множество варикозных расширений (варикозов), распределенных вдоль их осей. В этих местах связь между *шванновскими клетками*, окутывающими аксоны, прерывается, и медиатор может секретироваться через стенки варикозов. В варикозах находятся везикулы, которые подобно везикулам в концевой пластинке скелетных мышц содержат медиатор. Но в противоположность везикулам в соединениях скелетных мышц, которые всегда содержат ацетилхолин, везикулы окончаний вегетативных нервных волокон содержат *ацетилхолин* в одних волокнах и *норадреналин* — в других, а иногда и другие вещества.

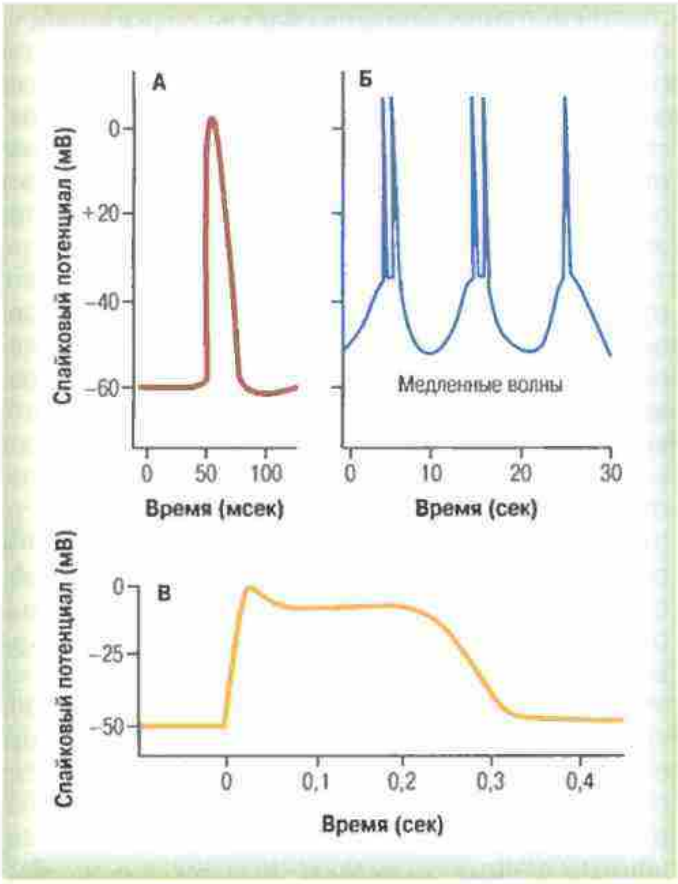


Рис. 8–4

А. Типичный потенциал действия гладкой мышцы (спайковый потенциал), вызванный внешним стимулом. **Б.** Повторные спайковые потенциалы, возбуждаемые медленными ритмичными волновыми изменениями мембранного потенциала, которые возникают спонтанно в гладкой мышце кишечной стенки. **В.** Потенциал действия с плато, зарегистрированный от гладкомышечного волокна матки

В некоторых случаях, особенно в гладких мышцах мультиунитарного типа, варикозы отдалены от мембраны мышечных клеток на 20–30 нм, что равно ширине синаптической щели в соединении скелетной мышцы. Такие *соединения* называют *контактными*, и они функционируют во многом так же, как нервно-мышечные соединения скелетных мышц. Скорость сокращения этих гладкомышечных волокон значительно больше, чем у волокон, стимулируемых диффузными соединениями.

Возбуждающие и тормозящие медиаторы, секретируемые в нервно-мышечных соединениях гладких мышц. Самыми важными медиаторами, которые секретируются вегетативными нервами, иннервирующими гладкие мышцы, являются *ацетилхолин* и *норадреналин*, однако они никогда не выделяются одними и теми же нервными волокнами. Ацетилхолин для гладких мышц одних органов является возбуждающим медиатором, а на гладкие мышцы других органов действует как тормозящий агент. Если ацетилхолин возбуждает мышечное волокно, норадреналин обычно тормозит его. И наоборот, если ацетилхолин тормозит волокно, норадреналин, как правило, его возбуждает.

Но почему возникают такие разные реакции? Ответ заключается в том, что ацетилхолин и норадреналин возбуждают или тормозят гладкую мышцу, связываясь сначала с *рецепторным белком* на поверхности мембраны мышечной клетки. Некоторые из этих рецепторных белков являются *возбуждающими рецепторами*, тогда как другие — *тормозящими рецепторами*. Следовательно, тип рецептора определяет, как будет реагировать гладкая мышца — торможением или возбуждением, а также какой из двух медиаторов (ацетилхолин или норадреналин) будет проявлять возбуждающее или тормозящее действие. Эти рецепторы подробнее обсуждаются в главе 60 в связи с функцией автономной нервной системы.

Мембранные потенциалы и потенциалы действия в гладких мышцах

Мембранные потенциалы в гладких мышцах. Величина мембранного потенциала гладкомышечного волокна зависит от состояния мышцы в данный момент. В норме в состоянии покоя внутриклеточный потенциал обычно составляет около –50–60 мВ, т.е. он примерно на 30 мВ менее отрицателен, чем в скелетной мышце.

Потенциалы действия в унитарных гладких мышцах. В гладких унитарных мышцах (например, во внутренних органах) потенциалы действия осуществляются тем же путем, как и в скелетных мышцах. В норме они не возникают во многих, если не в большинстве гладких мышц мультиунитарного типа, что обсуждается в следующем разделе. Существуют две формы потенциалов действия висцеральных гладких мышц: (1) спайковые потенциалы; (2) потенциалы действия с плато.

Спайковые потенциалы. В большинстве типов унитарных гладких мышц возникают типичные спайковые потенциалы, подобные тем, которые характерны для скелетных мышц. Длительность этих потенциалов действия составляет 10–50 мсек (рис. 8–4А). Потенциалы действия этого типа могут возбуждаться многими путями, например при электрической стимуляции, действии гормонов на гладкую мышцу под влиянием медиаторов, выделяющихся из нервных волокон, при растяжении или в результате спонтанной генерации в самом мышечном волокне, что обсуждается далее.

Потенциалы действия с плато. На рис. 8–4В показан потенциал действия с плато гладкой мышцы. Начало этого потенциала действия подобно

началу типичного спайкового потенциала. Однако реполяризация задерживается на период от нескольких сотен до 1000 мсек (1 сек). Наличие плато важно для поддержания длительного сокращения, характерного для некоторых типов гладких мышц, например мочеточника, матки в определенных условиях и некоторых кровеносных сосудов. (Этот тип потенциала действия свойствен также волокнам сердечной мышцы, которые имеют длительный период сокращения, что обсуждается в главах 9 и 10.)

Значение кальциевых каналов в генерации потенциала действия гладких мышц. Мембрана гладкомышечных клеток содержит гораздо больше кальциевых электроуправляемых каналов, чем мембрана волокон скелетных мышц, и незначительное количество электроуправляемых натриевых каналов. В связи с этим участие натрия в генерации потенциала действия в большинстве гладких мышц незначительно. Вместо этого за развитие потенциала действия главным образом отвечает ток ионов кальция внутрь волокна. Это происходит по тому же принципу саморегенерации, как и при использовании натриевых каналов в нервных волокнах и волокнах скелетных мышц. Однако кальциевые каналы открываются во много раз медленнее, чем натриевые каналы, и остаются открытыми гораздо дольше. Именно с этим главным образом связано длительное плато потенциалов действия некоторых гладкомышечных волокон.

Другой важной особенностью входа ионов кальция в клетки во время развития потенциала действия является их непосредственное влияние на сократительный механизм гладкой мышцы, в результате которого возникает сокращение. Следовательно, кальций одновременно решает две задачи.

Медленноволновые потенциалы в унитарных гладких мышцах и спонтанная генерация потенциалов действия. Некоторые гладкие мышцы самовозбуждаются. Это означает, что потенциалы действия в гладкомышечных клетках возникают сами, без внешнего стимула. Часто это сочетается с основным *медленноволновым ритмом* колебаний мембранного потенциала. Типичные медленные волны в висцеральной гладкой мышце кишечника показаны на рис. 8–4Б. Сама медленная волна — не потенциал действия, т. е. она не связана с процессом саморегенерации, который способен распространяться по мембране мышечного волокна. Медленные волны являются отличительной особенностью гладкомышечных волокон, составляющих мышечную массу.

Причина медленноволнового ритма неизвестна. Одно предположение связывает существование медленных волн с усилением и ослаблением выкачивания положительных ионов (преимущественно ионов натрия) наружу через мембрану мышечного волокна, т.е. мембранный потенциал становится более отрицательным, когда натрий выкачивается быстро, и менее отрицательным, когда натриевый насос становится менее активным. Другое предположение связывает это явление с ритмическим увеличением и снижением проводимости ионных каналов.

Значение медленных волн состоит в том, что при достаточной амплитуде они могут инициировать потенциалы действия. Сами медленные волны не могут вызвать мышечное сокращение, но когда пик отрицательного медленноволнового потенциала с внутренней стороны мембраны поднимается в положительном направлении от –60 до примерно –35 мВ (примерный порог для возбуждения в большинстве висцеральных гладких мышц), потенциал действия развивается и распространяется по мышечной массе. В этом случае действительно возникает сокращение. На рис. 8–4Б показан этот эффект: на каждом пике медленной волны возникают потенциалы действия — один или более. Повторные последовательности потенциалов действия вызывают ритмическое сокращение гладкомышечной массы, поэтому медленные волны называют *пейсмекерными волнами.* В главе 62 мы увидим, что этот тип пейсмекерной активности регулирует ритмические сокращения кишечника.

Возбуждение висцеральных гладких мышц при их растяжении. При достаточной степени растяжения висцеральной (унитарной) гладкой мышцы обычно генерируются спонтанные потенциалы действия. Они возникают в результате комбинации: (1) нормальных медленноволновых потенциалов; (2) снижения общей отрицательности мембранного потенциала, связанного с самим растяжением. Это позволяет кишечной стенке при чрезмерном растяжении автоматически и ритмически сокращаться. Например, когда кишечник переполняется, местные автоматические сокращения часто вызывают перистальтические волны, которые перемещают содержимое из переполненной кишки обычно в направлении ануса.

Деполяризация мультиунитарных гладких мышц без развития потенциалов действия

Гладкомышечные волокна мультиунитарных гладких мышц (например, мышца радужной оболочки глаза или мышца, поднимающая волос) в норме сокращаются в основном в ответ на нервные стимулы. В одних мультиунитарных гладких мышцах нервные окончания секретируют ацетилхолин, в других — норадреналин. В обоих случаях медиатор вызывает деполяризацию мембраны гладкомышечных

волокон, а это, в свою очередь, ведет к их сокращению. Потенциалы действия обычно не развиваются в связи с тем, что эти волокна слишком малы для генерации потенциала действия. (Для возникновения самораспространяющегося потенциала действия в *висцеральной (унитарной) гладкой мышце* должны деполяризоваться одновременно 30–40 гладкомышечных волокон.) Однако в маленьких гладкомышечных клетках даже без потенциала действия локальная деполяризация (называемая также *синаптическим потенциалом*), возникающая под действием нейромедиатора, сама распространяется электротонически по всему волокну, что вполне достаточно для мышечного сокращения.

Влияние местных тканевых факторов и гормонов, вызывающее сокращение гладких мышц без потенциалов действия

Вероятно, половина всех гладкомышечных сокращений инициируется стимулирующими факторами, действующими непосредственно на сократительный аппарат гладкой мышцы без потенциалов действия. Часто вовлекаются два типа стимулирующих факторов, действие которых не связано с нервными влияниями или развитием потенциалов действия, а именно: (1) местные тканевые химические факторы; (2) различные гормоны.

Реакция гладких мышц на действие местных тканевых химических факторов. В главе 17 обсуждается сокращение артериол, метартериол и прекапиллярных сфинктеров. Мельчайшие из этих сосудов не имеют или почти не имеют нервного снабжения. Однако гладкая мышца обладает высокой сократимостью, быстро реагируя на изменения местных химических условий в окружающей интерстициальной жидкости.

В норме в состоянии покоя многие из этих мелких кровеносных сосудов остаются суженными. Но когда необходим дополнительный приток крови к ткани, множество факторов могут расслабить сосудистую стенку, способствуя увеличению кровотока. Так мощная местная контролирующая система обратной связи регулирует кровоток через локальную тканевую область. Далее перечислен ряд специфических регулирующих факторов, вызывающих расширение сосудов (вазодилатацию).

1. Недостаток кислорода в тканях, вызывающий расслабление гладкой мышцы.
2. Избыток углекислого газа.
3. Увеличение концентрации ионов водорода.

Аденозин, молочная кислота, увеличение количества ионов калия, снижение концентрации ионов кальция и увеличение температуры тела могут вызвать местное расширение сосудов.

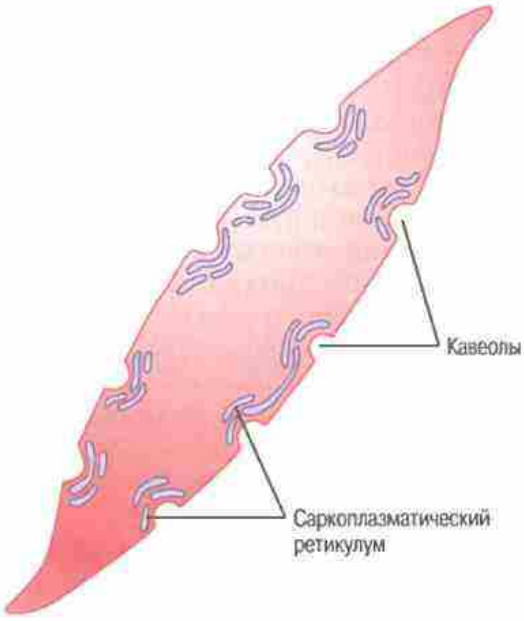


Рис. 8–5

Трубочки саркоплазматического ретикулума в крупном гладкомышечном волокне. Показана связь трубочек с инвагинациями клеточной мембраны, которые называют кавеолами

Влияние гормонов на сокращение гладких мышц. Большинство циркулирующих в крови гормонов влияют на сократительную активность гладких мышц в определенной степени, а некоторые из них оказывают мощное влияние. К наиболее важным относят *норадреналин, адреналин, ацетилхолин, ангиотензин, эндотелин, вазопрессин, окситоцин, серотонин* и *гистамин.*

Гормон вызывает сокращение гладкой мышцы, если мембрана мышечной клетки содержит *возбуждающие рецепторы*, управляемые соответствующим гормоном. И наоборот, гормон вызывает торможение, если мембрана содержит *тормозные рецепторы* для данного гормона.

Механизмы возбуждения или торможения гладких мышц под влиянием гормонов или местных тканевых факторов. Некоторые гормональные рецепторы в мембране гладкомышечных волокон открывают натриевые или кальциевые ионные каналы и деполяризуют мембрану так же, как после нервной стимуляции. Иногда в результате развивается потенциал действия или, если потенциалы действия уже возникли, может усилиться импульсная активность. В других случаях возникающая деполяризация без развития потенциалов действия позволяет ионам кальция войти в клетку, способствуя ее сокращению.

Напротив, торможение возникает, когда гормон (или другой тканевой фактор) *закрывает натриевые или кальциевые каналы*, предупреждая вход в клетку ионов Na^+ и Ca^{2+}. Торможение происходит также, если *открываются* в норме закрытые *калиевые каналы*, что позволяет положительным калиевым ионам диффун-

дировать из клетки. Оба эти действия увеличивают степень отрицательности внутри мышечной клетки, вызывая состояние, называемое *гиперполяризацией*, которое мощно тормозит мышечное сокращение.

Иногда гладкомышечное сокращение или его торможение инициируются гормонами, не вызывающими непосредственно каких-либо изменений мембранного потенциала. В этих случаях гормон может активировать мембранный рецептор, который не открывает никаких ионных каналов, а вместо этого вызывает внутреннее изменение в мышечном волокне, например выделение ионов кальция из внутриклеточного саркоплазматического ретикулума; затем кальций вызывает сокращение.

Для торможения сокращения известны другие рецепторные механизмы, которые активируют ферменты *аденилатциклазу* или *гуанилатциклазу* в клеточной мембране. Погруженные внутрь клетки части рецепторов сопряжены с этими ферментами, и их активация вызывает формирование *циклического аденозинмонофосфата* (цАМФ) или *циклического гуанозинмонофосфата* (цГМФ) — так называемых *вторичных посредников*. цАМФ и цГМФ имеют много эффектов, одним из которых является изменение степени фосфорилирования некоторых ферментов, опосредованно тормозящих сокращение. Активируется насос, удаляющий ионы кальция из саркоплазмы в саркоплазматический ретикулум, а также насос клеточной мембраны, удаляющий кальций из самой клетки; это снижает концентрацию ионов кальция в саркоплазме, тормозя сокращение.

Ответная реакция гладких мышц на действие различных гормонов, нейромедиаторов или других веществ отличается большим разнообразием. В некоторых случаях одно и то же вещество может вызывать либо сокращение, либо расслабление в гладких мышцах разной локализации. Например, норадреналин тормозит сокращение гладкой мышцы кишечника, но стимулирует сокращение гладких мышц кровеносных сосудов.

Источники ионов кальция, вызывающих сокращение: внеклеточная жидкость (через клеточную мембрану) и саркоплазматический ретикулум

В гладкой мышце, как и в скелетной, сократительный процесс активируется ионами кальция, однако источники этих ионов различны. Различие заключается в том, что саркоплазматический ретикулум, обеспечивающий практически все количество ионов кальция для сокращения скелетной мышцы, в большинстве гладких мышц очень слабо развит. Вместо этого почти все ионы кальция, вызывающие сокращение, входят в мышечную клетку из внеклеточной жидкости во время потенциала действия или под влиянием другого стимула. Поскольку концентрация ионов кальция во внеклеточной жидкости выше 10^{-3} М, а внутри гладкомышечной клетки — менее 10^{-7} М, открытие кальциевых каналов вызывает быструю диффузию ионов кальция в клетку. Время, необходимое для осуществления этой диффузии, в среднем составляет 200–300 мсек. Его называют *латентным периодом* процесса сокращения. Для гладкой мышцы латентный период примерно в 50 раз больше, чем для скелетной мышцы.

Роль саркоплазматического ретикулума гладкомышечных волокон. На рис. 8–5 показаны немногочисленные слаборазвитые трубочки саркоплазматического ретикулума, которые лежат около клеточной мембраны в некоторых более крупных гладкомышечных клетках. К этим трубочкам примыкают небольшие инвагинации клеточной мембраны, называемые *кавеолами*. Кавеолы представляют собой рудиментарный аналог системы поперечных трубочек скелетной мышцы. Появление потенциала действия в мембране кавеол, как полагают, ведет к выделению ионов кальция из примыкающих саркоплазматических трубочек так же, как в скелетных мышцах потенциалы действия в области Т-трубочек вызывают выделение ионов кальция из цистерн саркоплазматического ретикулума. В целом, чем больше развит саркоплазматический ретикулум в волокне гладкой мышцы, тем быстрее оно сокращается.

Влияние на сокращение гладких мышц изменений внеклеточной концентрации ионов кальция. Изменение концентрации ионов кальция во внеклеточной жидкости практически не влияет на силу сокращения скелетных мышц, однако для большинства гладких мышц это не так. При снижении концентрации кальция во внеклеточной жидкости примерно до 1/3–1/10 нормы сокращения гладких мышц обычно прекращаются. Следовательно, сила сокращения гладкой мышцы в высокой степени зависит от концентрации ионов кальция во внеклеточной жидкости.

Для расслабления гладкой мышцы необходим кальциевый насос. Для расслабления гладкой мышцы после ее сокращения необходимо удалить ионы кальция из внутриклеточной жидкости. Это удаление осуществляется с помощью *кальциевого насоса*, который выкачивает ионы кальция из гладкомышечного волокна назад во внеклеточной жидкости или саркоплазматический ретикулум (при его наличии). По сравнению с быстродействующим насосом саркоплазматического ретикулума скелетной мышцы кальциевый насос

гладкомышечного волокна действует медленно. В связи с этим одиночное сокращение гладкой мышцы часто продолжается в течение секунд, а не сотые или десятые доли секунды, что характерно для скелетной мышцы.

Литература

Blaustein M.P., Lederer W.J. Sodium/calcium exchange: its physiological implications. Physiol Rev 79:763, 1999.

Davis M.J., Hill M.A. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. Physiol Rev 79:387, 1999.

Harnett K.M., Biancani P. Calcium-dependent and calcium-independent contractions in smooth muscles. Am J Med 115(Suppl 3A):24S, 2003.

Horowitz A., Menice C.B., Laporte R., Morgan K.G. Mechanisms of smooth muscle contraction. Physiol Rev 76:967, 1996.

Kamm K.E., Stull J.T. Regulation of smooth muscle contractile elements by second messengers. Annu Rev Physiol 51:299, 1989.

Kuriyama H., Kitamura K., Itoh T., Inoue R. Physiological features of visceral smooth muscle cells, with special reference to receptors and ion channels. Physiol Rev 78:811, 1998.

Lee C.H., Poburko D., Kuo K.H. et al. Ca^{2+} oscillations, gradients, and homeostasis in vascular smooth muscle. Am J Physiol Heart Circ Physiol 282:H1571, 2002.

Rybalkin S.D., Yan C., Bornfeldt K.E., Beavo J.A. Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. Circ Res 93:280, 2003.

Somlyo A.P., Somlyo A.V. Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. Physiol Rev 83:1325, 2003.

Stephens N.L. Airway smooth muscle. Lung 179:333, 2001.

Walker J.S., Wingard C.J., Murphy R.A. Energetics of crossbridge phosphorylation and contraction in vascular smooth muscle. Hypertension 23:1106, 1994.

Webb R.C. Smooth muscle contraction and relaxation. Adv Physiol Educ 27:201, 2003.

См. также литературу к главам 5 и 6.

Сердце

9. Сердечная мышца. Сердце как насос. Функция клапанов сердца

10. Ритмическое возбуждение сердца

11. Нормальная электрокардиограмма

12. Электрокардиограмма при нарушениях функций сердечной мышцы и коронарных сосудов. Векторный анализ

13. Сердечные аритмии и их электрокардиографические проявления

Сердечная мышца. Сердце как насос. Функция клапанов сердца

В этой главе мы начинаем обсуждение функций сердца и системы кровообращения. Сердце, как показано на рис. 9–1, представляет собой два отдельных насоса: (1) *правая половина сердца* (*правое сердце*), которое прокачивает кровь через легкие, (2) *левая половина сердца* (*левое сердце*), которое прокачивает кровь через периферические органы. Оба насоса, в свою очередь, состоят из двух пульсирующих камер: *предсердия* и *желудочка*. Каждое предсердие является довольно слабым насосом, продвигающим кровь в желудочек. Главную насосную функцию выполняют желудочки, благодаря чему кровь из правого желудочка поступает в малый (легочный) круг кровообращения, а из левого — в большой (системный) круг кровообращения.

Специальные механизмы в сердце обеспечивают его регулярную сократительную деятельность благодаря возникновению возбуждения и распространению его по миокарду. В этой главе мы обсудим работу сердца как насоса, начиная с особенностей сердечной мышцы. Механизм формирования сердечного ритма будет объяснен в главе 10.

Физиология сердечной мышцы

Сердце состоит из трех основных типов мышечной ткани: *миокарда предсердий*, *миокарда желудочков* и атипического *миокарда проводящей системы* сердца. Сокращение миокарда предсердий и желудочков имеет тот же механизм, что и сокращение скелетных мышц, но отличается большей продолжительностью. Волокна проводящей системы содержат мало миофибрилл и сокращаются слабо. Основной функцией этих волокон является автоматическая генерация импульсов и проведение их к сократительному миокарду предсердий и желудочков, что обеспечивает контроль над ритмом сердечных сокращений.

Структурно-функциональные особенности сердечной мышцы

На рис. 9–2 показано гистологическое строение миокарда. Видно, что волокна сердечной мышцы образуют сеть благодаря разветвлению волокон, которые затем сливаются и разветвляются вновь. Видно также, что волокна сердечной мышцы имеют такую же *поперечную исчерченность*, что и волокна скелетных мышц. Более того, они содержат типичные миофибриллы, состоящие из *актиновых* и *миозиновых филаментов*. Так же, как и в волокнах скелетных мышц, эти филаменты располагаются параллельно и скользят относительно друг друга в процессе сокращения (см. главу 6). Однако сердечная мышца имеет ряд существенных отличий от скелетной мышцы.

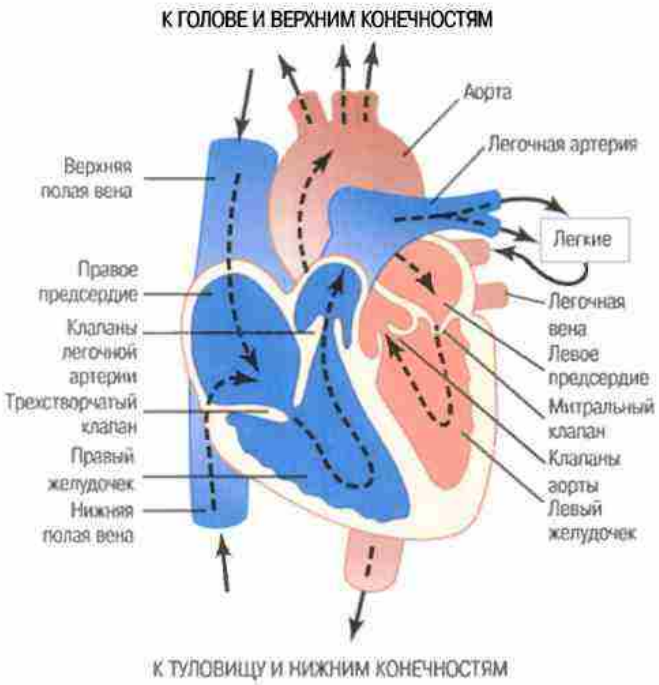


Рис. 9–1

Строение сердца, направление движения крови в полостях сердца и крупных сосудах, сердечные клапаны

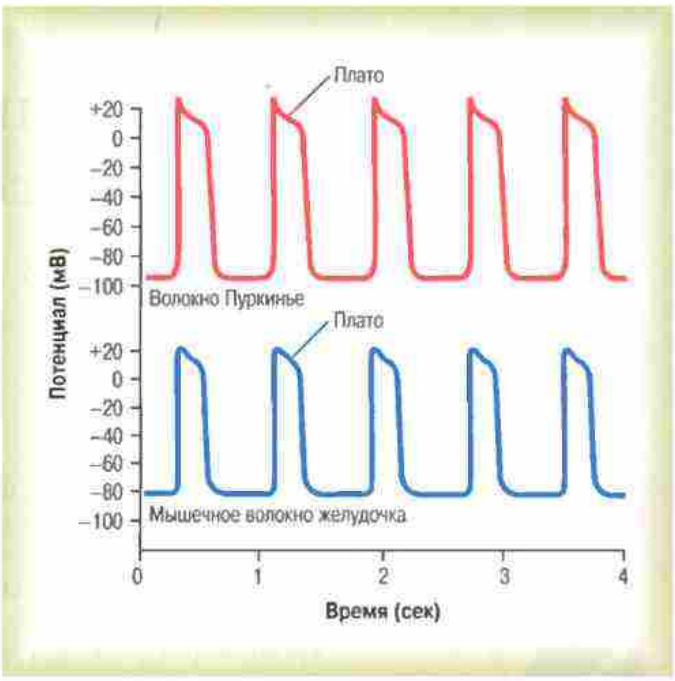


Рис. 9–3

Потенциалы действия волокон Пуркинье и мышечных волокон желудочков, зарегистрированные с помощью внутриклеточных микроэлектродов

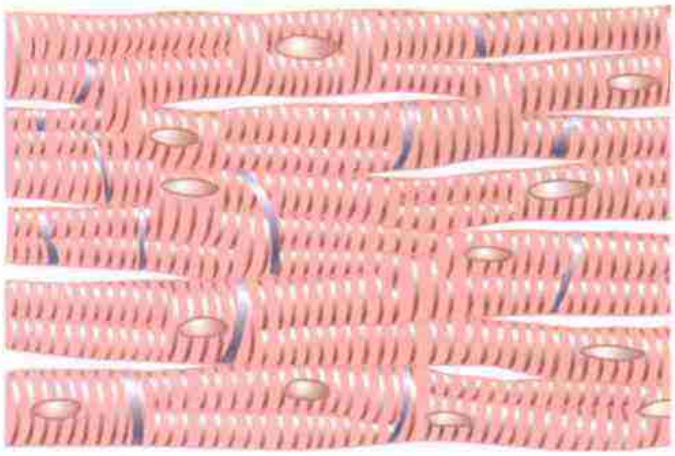


Рис. 9–2

Синцитиальное строение миокарда

Сердечная мышца как синцитий. Темные зоны, пересекающие волокна сердечной мышцы на рис. 9–2, называют *вставочными дисками*. Они представляют собой клеточные мембраны, которые отделяют клетки сердечной мышцы друг от друга. Таким образом, волокна миокарда состоят из большого количества отдельных кардиомиоцитов, которые соединены между собой последовательно и параллельно.

В области вставочных дисков мембраны клеток сливаются друг с другом таким образом, что формируются высокопроницаемые *щелевые контакты* (gap junctions), через которые свободно диффундируют ионы. Следовательно, важной функциональной особенностью миокарда является свободное движение ионов во внутриклеточной жидкости вдоль миокардиального волокна, что обеспечивает беспрепятственное распространение потенциалов действия от одной мышечной клетки к другой через вставочные диски. Таким образом, миокард представляет собой функциональное объединение (*синцитий*) большого количества клеток, настолько тесно взаимосвязанных между собой, что возбуждение только одной клетки приводит к распространению потенциала действия ко всем клеткам миокардиального синцития.

Сердце состоит из двух функциональных синцитиев: *предсердного синцития*, представленного мышечной стенкой обоих предсердий, и *желудочкового синцития*, представленного мышечной стенкой обоих желудочков. Предсердия отделены от желудочков фиброзной перегородкой, в которой имеются атриовентрикулярные отверстия, снабженные клапанами. Возбуждение не может пройти от предсердного синцития к желудочковому непосредственно через фиброзную ткань. Оно передается только с помощью специального *атриовентрикулярного пучка* диаметром в несколько миллиметров, состоящего из волокон проводящей системы сердца (см. главу 10).

Наличие в сердце двух функциональных синцитиальных систем позволяет предсердиям со-

кращаться раньше, чем начнется сокращение желудочков. Это очень важно для эффективной насосной функции сердца.

Потенциал действия сердечной мышцы

Потенциал действия, зарегистрированный в мышечном волокне желудочка сердца, представлен на рис. 9–3. Потенциал действия формируется от уровня –85 мВ (потенциал покоя) до значения +20 мВ (пик потенциала). За пиком потенциала следует фаза *плато*, в течение которой мембрана остается деполяризованной примерно 0,2 сек. Затем развивается быстрая реполяризация. Наличие фазы плато способствует увеличению продолжительности периода сокращения желудочков в 15 раз по сравнению со скелетной мышцей.

Что является причиной большой длительности потенциала действия и фазы плато? Мы вправе задать вопрос: почему потенциал действия сердечной мышцы такой продолжительный и почему он имеет фазу плато в отличие от скелетной мышцы? Биофизический механизм генерации потенциала действия подробно изложен в главе 5, однако следует обратиться к этому материалу еще раз.

В основе длительного потенциала действия и фазы плато кардиомиоцитов лежат два главных различия в свойствах мембраны волокон сердечной и скелетной мышц. Во-первых, *потенциал действия скелетной мышцы* вызван активацией так называемых *быстрых натриевых каналов*, по которым огромное количество ионов натрия входит из внеклеточной жидкости внутрь мышечного волокна. Эти каналы называют быстрыми, т.к. они остаются открытыми лишь несколько тысячных долей секунды, а потом мгновенно закрываются. С этого момента развивается реполяризация, и в следующую тысячную долю секунды потенциал действия завершается.

Потенциал действия сердечной мышцы вызван активацией двух типов ионных каналов: (1) *быстрых натриевых каналов*, как и в скелетных мышцах; (2) *медленных кальциевых каналов*, которые также называют *кальций-натриевыми каналами*. Второй тип каналов отличается тем, что они медленно открываются и, что особенно важно, долго остаются открытыми (в течение несколько десятых долей секунды). Все это время ионы кальция и натрия диффундируют внутрь сердечных волокон и поддерживают длительную деполяризацию мембраны, или фазу *плато* потенциала действия. Более того, ионы кальция, входящие в сердечные волокна во время фазы плато, участвуют в процессе мышечного сокращения, в то время как ионы кальция, необходимые для сокращения скелетных мышц, поступают в саркоплазму только из внутриклеточного саркоплазматического ретикулума.

Второе важное функциональное различие между волокнами сердечной и скелетной мышц: сразу после начала потенциала действия *проницаемость мембраны кардиомиоцитов для ионов калия уменьшается* примерно в 5 раз (такое явление в волокнах скелетных мышц отсутствует). Уменьшение калиевой проницаемости, возможно, происходит за счет избыточного притока в клетку ионов кальция через кальциевые каналы. В любом случае снижение проницаемости мембраны для калия существенно уменьшает выход этих положительных ионов из клетки во время фазы плато и, следовательно, препятствует слишком быстрому возвращению мембранного потенциала к уровню покоя. Когда же к концу 0,2–0,3 сек медленные кальциевые каналы закрываются и

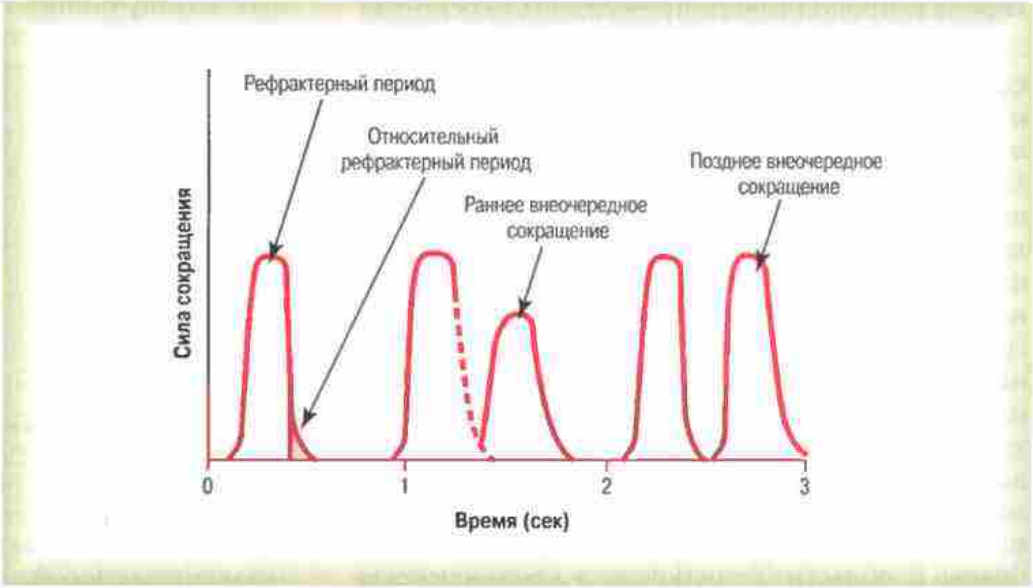


Рис. 9–4

Сила сокращения, продолжительность рефрактерного и относительного рефрактерного периодов, внеочередное сокращение, отсутствие суммации при раннем внеочередном сокращении

входящий ток ионов кальция и натрия прекращается, проницаемость мембраны для ионов калия быстро возрастает, поэтому выходящий калиевый ток немедленно возвращает мембранный потенциал к уровню покоя, и потенциал действия завершается.

Скорость проведения импульса в сердечной мышце. Скорость проведения потенциала действия по мышечным волокнам как *предсердий*, так и *желудочков* составляет 0,3–0,5 м/сек (что в 250 раз меньше скорости проведения в толстых нервных волокнах и в 10 раз меньше скорости проведения в волокнах скелетных мышц). С другой стороны, скорость проведения возбуждения в волокнах проводящей системы сердца (*волокнах Пуркинье*) достигает 4 м/сек, что обеспечивает быстрый охват возбуждением миокарда желудочков (см. главу 10).

Рефрактерный период сердечной мышцы. Сердечная мышца, как и все возбудимые ткани, невосприимчива к действию повторных стимулов, поступающих к ней во время потенциала действия (т.е. обладает рефрактерностью). Рефрактерный период сердца (как показано в левой части рис. 9–4) — это интервал времени, в течение которого новый сердечный импульс не может вызвать повторную генерацию потенциала действия во все еще возбужденных мышечных волокнах. В норме рефрактерный период желудочков продолжается 0,25–0,30 сек и почти полностью совпадает с длительностью фазы плато потенциала действия. За ним следует *относительный рефрактерный период* продолжительностью около 0,05 сек. Во время относительной рефрактерности миокард может возбуждаться, но только под действием очень сильного раздражителя. Это приводит к развитию раннего внеочередного сокращения (как показано в средней части рис. 9–4). Рефрактерный период миокарда предсердий значительно короче и продолжается примерно 0,15 сек.

Связь между возбуждением и сокращением. Роль ионов кальция и поперечных трубочек

Термин *«электромеханическое сопряжение»* относится к механизму, благодаря которому потенциал действия приводит к сокращению миофибрилл в мышечных волокнах. Этот механизм изложен для скелетных мышц в главе 7. Однако существенные отличия механизма электромеханического сопряжения в сердечной мышце, имеют для функции миокарда особое значение.

Так же, как и в скелетных мышцах, потенциал действия распространяется вдоль клеточной мембраны, проходя в глубь сердечных волокон по поперечным Т-трубочкам. Возбуждение мембраны в области Т-трубочек, в свою очередь, приводит к выходу ионов кальция из продольных трубочек саркоплазматического ретикулума в саркоплазму. В тысячные доли секунды ионы кальция достигают миофибрилл и активируют химические реакции, лежащие в основе мышечного сокращения.

Особенностью электромеханического сопряжения в сердечной мышце является то, что при возбуждении миокарда ионы кальция поступают в саркоплазму не только из цистерн саркоплазматического ретикулума, но также из Т-трубочек. Без этого дополнительного источника ионов кальция сокращение сердечной мышцы было бы недостаточно сильным. Дело в том, что в отличие от скелетной мышцы саркоплазматический ретикулум в кардиомиоцитах развит слабее. Что касается системы Т-трубочек, то они являются мощным депо кальция. Их диаметр в 5 раз, а объем жидкости в них в 25 раз больше, чем в волокнах скелетных мышц. Кроме того, в Т-трубочках имеется большое количество мукополисахаридов, несущих на поверхности отрицательный заряд. Связываясь с ионами кальция, они создают значительный запас этих ионов, способных немедленно диффундировать в саркоплазму при возбуждении.

В отличие от скелетных мышц сила сокращения миокарда в значительной степени зависит от концентрации кальция во внеклеточной жидкости. Дело в том, что хорошо развитая система Т-трубочек, открываясь в окружающее внеклеточное пространство, заполнена внеклеточной (интерстициальной) жидкостью с высоким содержанием кальция. Таким образом, внеклеточная жидкость проникает глубоко внутрь волокон по системе Т-трубочек и служит необходимым источником ионов кальция для развития мышечного сокращения. (Сила сокращения скелетных мышц практически не зависит от изменений концентрации кальция во внеклеточной жидкости. Сокращение скелетных мышц полностью обеспечивается ионами кальция, поступающими в саркоплазму из цистерн саркоплазматического ретикулума, т.е. из *внутриклеточных источников.*)

В конце фазы плато потенциала действия вход ионов кальция в кардиомиоцит прекращается. Из саркоплазмы ионы кальция быстро удаляются как обратно в саркоплазматический ретикулум, так и во внеклеточную жидкость Т-трубочек. В результате цикл сокращения в миокарде завершается вплоть до поступления нового потенциала действия.

Длительность сокращения. Сокращение сердечной мышцы начинается через несколько миллисекунд после начала потенциала действия и заканчивается через несколько миллисекунд после завершения потенциала действия. Таким образом, длительность сокращения миокарда зависит от

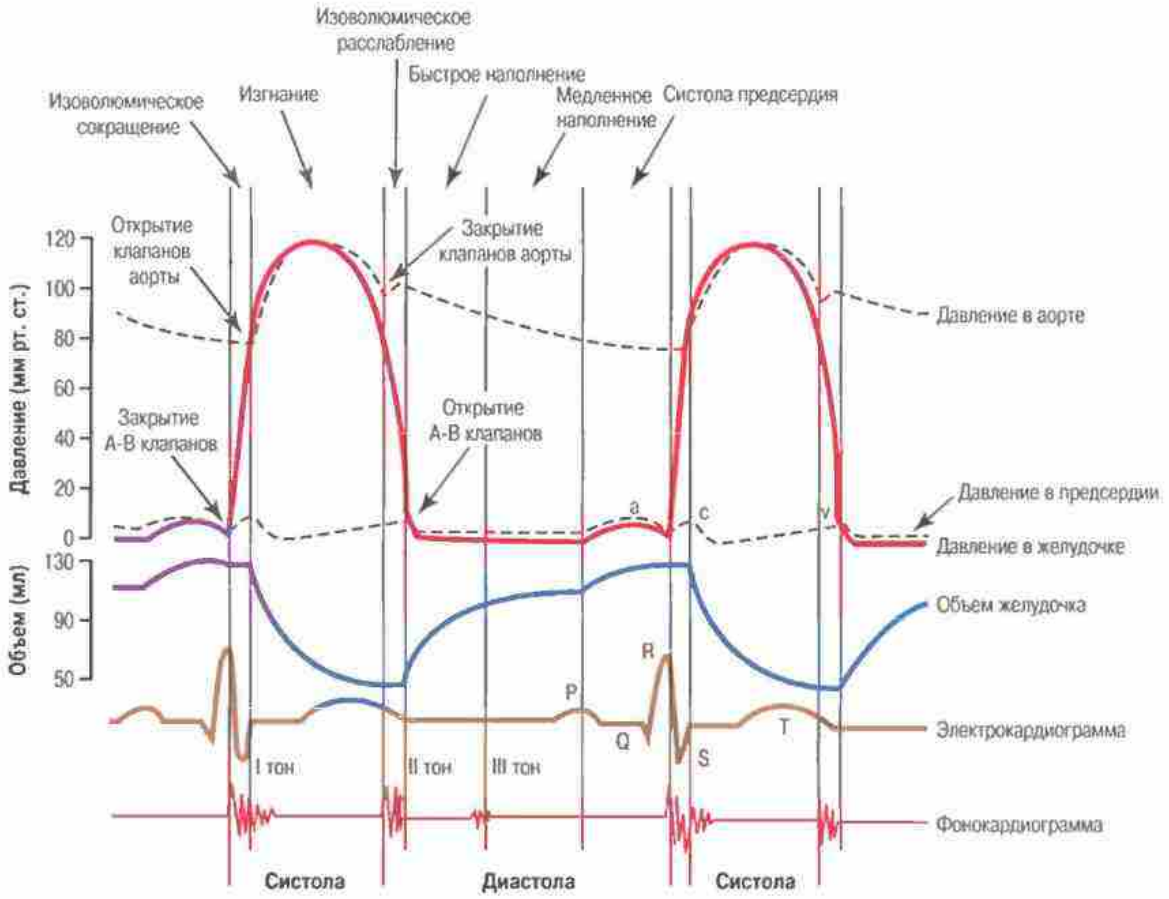


Рис. 9–5

Сердечный цикл левого желудочка: изменение давления в левом предсердии, левом желудочке, аорте; изменение объема желудочка; электрокардиограмма; фонокардиограмма

длительности потенциала действия, *включая фазу плато*, и составляет 0,2 сек в миокарде предсердий и 0,3 сек в миокарде желудочков.

Сердечный цикл

Сердечный цикл — это совокупность процессов, происходящих в сердце от начала одного сердечного сокращения до начала следующего сокращения. Каждый цикл начинается за счет спонтанной генерации потенциала действия в клетках *синусного узла* (см. главу 10). Синусный узел расположен в верхней части боковой стенки правого предсердия вблизи устья верхней полой вены. Отсюда возбуждение быстро распространяется по миокарду предсердий, а затем, пройдя по атриовентрикулярному пучку, достигает миокарда желудочков. Особенностью проводящей системы сердца является задержка проведения возбуждения в области А-В узла (более чем на 0,1 сек). Благодаря этому предсердия сокращаются раньше, и кровь из предсердий поступает в желудочки до того, как начнется мощное сокращение желудочков.

Диастола и систола

Сердечный цикл состоит из периода расслабления (*диастола*), в течение которого происходит наполнение сердца кровью, и периода сокращения (*систола*).

На рис. 9–5 показаны изменения, происходящие в левых отделах сердца в течение одного сердечного цикла. Три верхние кривые демонстрируют изменение давления в аорте, левом желудочке и левом предсердии. Четвертая кривая отражает изменения объема левого желудочка. Пятая кривая представляет собой электрокардиограмму, а шестая — фонокардиограмму, т.е. запись тонов сердца, возникающих в сердце во время захлопывания клапанов. (Внимательно рассмотрите рисунок, чтобы понять причины возникших изменений сердечной деятельности.)

Связь электрокардиограммы с циклом сердечной деятельности

На рис. 9–5 представлена электрокардиограмма, записанная с поверхности тела, на которой видны зубцы *P*, *Q*, *R*, *S* и *T*. Зубцы ЭКГ отражают изменения разности потенциалов в сердце во время полного цикла возбуждения (подробно см. главы 11, 12 и 13).

Зубец *P* отражает *процесс деполяризации* предсердий. Как правило, он сопровождается сокращением предсердий, что приводит к небольшому подъему давления в левом предсердии сразу после зубца P.

Через 0,16 сек от начала зубца P появляется комплекс зубцов *QRS*. Этот комплекс отражает процесс деполяризации желудочков. Деполяризация приводит к сокращению желудочков; внутрижелудочковое давление растет, что также видно на соответствующей кривой (рис. 9–5). Таким образом, начало комплекса QRS всегда опережает начало систолы желудочков.

Последним на ЭКГ появляется зубец *T*. Он отражает процесс реполяризации желудочков и сопровождается их расслаблением. Таким образом, зубец T появляется несколько раньше, чем закончится сокращение и начнется расслабление желудочков.

Насосная функция предсердий

Кровь непрерывно течет к предсердиям по крупным венам. Около 80% притекающей крови поступает из предсердий в желудочки раньше, чем начнется систола предсердий. И только 20% объема притекающей крови дополнительно поступает в желудочки за счет сокращения предсердий. Следовательно, систола предсердий увеличивает эффективность насосной функции желудочков всего на 20%. Более того, в ряде случаев сердце работает нормально даже без этих дополнительных 20%, т.к. желудочки способны перекачивать на 300–400% крови больше, чем требуется организму в условиях покоя. В связи с этим нарушения насосной функции предсердий остаются незамеченными, пока больной находится в покое, и проявляются рядом симптомов только при физической нагрузке.

Изменение давления в предсердиях: a-, c- и v-волны. На кривой *предсердного давления* (рис. 9–5) имеются три небольших волны: *a*, *c* и *v*.

a-волна возникает во время систолы предсердий. Обычно в *правом* предсердии давление увеличивается до 4–6 мм рт. ст., а в *левом* — до 7–8 мм рт. ст.

c-волна возникает в начале систолы желудочков. Это отчасти связано с незначительным обратным током крови из желудочков в предсердия, однако главной причиной появления волны является смещение A-B перегородки в сторону предсердий за счет резкого повышения давления в желудочках.

v-волна возникает в конце систолы желудочков. В это время кровь из вен продолжает поступать в предсердия при закрытых A-B клапанах и наполняет предсердия. Когда систола желудочков заканчивается и A-B клапаны открываются, кровь из предсердий быстро поступает в желудочки, а *v*-волна на кривой исчезает.

Насосная функция желудочков

Наполнение желудочков. Во время систолы желудочков, пока A-B клапаны закрыты, большой объем крови накапливается в предсердиях. Как только систола заканчивается и давление в желудочках падает до очень низкого диастолического уровня, A-B клапаны открываются. Кровь быстро поступает в желудочки из предсердий, где давление в это время несколько выше. Этот период называют *периодом быстрого наполнения желудочков*. На рис. 9–5 мы видим подъем на кривой изменения *объема левого желудочка*, что связано с наполнением желудочков кровью.

Период быстрого наполнения продолжается в первую треть диастолы желудочков. В течение средней трети диастолы в желудочки поступает сравнительно небольшой объем крови. Это кровь, которая продолжает изливаться из вен в предсердия, а из предсердий — непосредственно в желудочки.

Во время заключительной трети диастолы желудочков происходит сокращение предсердий. Они создают дополнительное усилие для поступления в желудочки еще 20% общего объема притекающей крови.

Выброс крови из желудочков во время систолы

Период изоволюмического (изометрического) сокращения. В самом начале систолы желудочков давление в них резко возрастает (см. рис. 9–5), и A-B клапаны закрываются. Следующие 0,02–0,03 сек необходимы для того, чтобы давление в желудочках увеличилось до уровня, достаточного для открытия полулунных клапанов аорты и легочной артерии. В течение этого времени сокращение развивается при закрытых атриовентрикулярных и полулунных клапанах, выброса крови из желудочков не происходит, и объем крови в них остается неизменным, поэтому этот период называют периодом *изоволюмического* (или *изометрического*) *сокращения*.

Период изгнания. Когда давление в левом желудочке превысит 80 мм рт. ст. (а в правом желудочке — 8 мм рт. ст.), полулунные клапаны открываются. Кровь из желудочков начинает поступать в аорту и легочную артерию, причем 70% объема крови поступает в сосуды в течение первой трети периода изгнания (*период быстрого изгнания*), а остальные 30% — в течение следующих двух третей (*период медленного изгнания*).

Период изоволюмического (изометрического) расслабления. Расслабление желудочков начинается внезапно. *Внутрижелудочковое давление* быстро уменьшается, в то время как в крупных артериях, дополнительно растянутых кровью во время изгнания ее из желудочков, давление остается высоким. Кровь из артерий устремляется назад в желудочки, что приводит к захлопыванию полулунных клапанов. В последующие 0,03–0,06 сек желудочки продолжают расслабляться при закрытых полулунных и атриовентрикулярных клапанах и их объем остается неизменным. Этот короткий период носит название *изоволюмического* (или *изометрического*) *расслабления*. За это время внутрижелудочковое давление быстро уменьшается до диастолического уровня, а когда А-В клапаны открываются, начинается новый период наполнения желудочков кровью.

Конечно-диастолический объем, конечно-систолический объем, ударный объем. Во время диастолы объем крови в каждом желудочке сердца увеличивается до 110–120 мл (*конечно-диастолический объем*). Затем во время систолы (в период изгнания) из желудочков в артерии поступает примерно 70 мл крови. Этот объем носит название *ударного* (или *систолического*) *объема*. Оставшийся в желудочках объем составляет 40–50 мл крови (*конечно-систолический объем*). Часть конечно-диастолического объема крови, которая изгоняется в сосуды во время систолы, называют *фракцией выброса*. Обычно она равна 60%.

Если сердце сокращается сильнее, конечно-систолический объем может уменьшиться до 10–20 мл. С другой стороны, при увеличении притока крови в желудочки конечно-диастолический объем может увеличиться до 150–180 мл. Таким образом, за счет увеличения конечно-диастолического объема и уменьшения конечно-систолического объема крови ударный объем сердца может возрасти более чем в 2 раза.

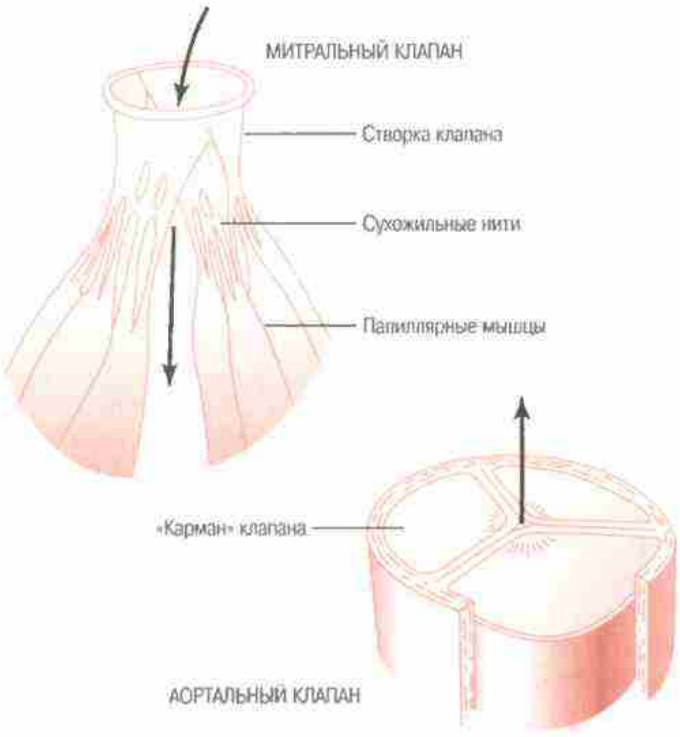


Рис. 9–6

Митральный и аортальный клапаны (клапаны левого желудочка)

Функция клапанов сердца

Атриовентрикулярные клапаны. *А-В клапаны* (*трехстворчатый* и *митральный*) препятствуют обратному току крови из желудочков в предсердия во время систолы. *Полулунные клапаны* (*аортальный* и *легочный*) препятствуют обратному току крови из аорты и легочной артерии в желудочки сердца во время диастолы. Клапаны закрываются и открываются *пассивно* (рис. 9–6). Это значит, что клапаны закрываются, когда градиент давления способствует обратному току крови, и открываются, когда градиент давления обеспечивает ток крови в нужном направлении. Интересно отметить, что тонкие створки А-В клапанов почти не требуют обратного тока крови для захлопывания, в то время как захлопывание массивных полулунных клапанов требует быстрого и сильного обратного тока крови в течение нескольких миллисекунд.

Функция папиллярных мышц. На рис. 9–6 показаны папиллярные мышцы, которые прикреплены к створкам А-В клапанов с помощью длинных *сухожильных нитей*. Папиллярные мышцы сокращаются одновременно с сокращением стенки желудочков, но против всяких ожиданий они никак *не способствуют* захлопыванию клапанов. Наоборот, они тянут створки клапанов по направлению к желудочкам и препятствуют выбуханию их в сторону предсердий во время систолы. Повреждение сухожильных нитей или паралич папиллярных мышц приводит к нарушению функции створчатых клапанов и развитию сердечной недостаточности.

Клапаны аорты и легочной артерии. Условия, в которых функционируют полулунные и А-В клапаны, различны. Во-первых, высокое давление в артериях в конце систолы заставляет полулунные клапаны резко и громко захлопываться, в то время как А-В клапаны закрываются мягче и тише. Во-вторых, из-за меньшего диаметра отверстий скорость движения крови в области полулунных клапанов в период изгнания очень высокая. И наоборот, скорость движения крови через довольно широкие А-В отверстия в период наполнения значительно ниже. Так, благодаря быстрому захлопыванию и быстрому из-

гнанию крови края полулунных клапанов подвергаются гораздо большему механическому воздействию, чем створки А-В клапанов. И наконец, А-В клапаны поддерживаются с помощью сухожильных нитей, которых нет у полулунных клапанов. Следовательно, структурной основой полулунных клапанов должна быть особо прочная и гибкая фиброзная ткань, способная противостоять значительным физическим нагрузкам.

Кривая аортального давления

Во время систолы левого желудочка давление в нем стремительно растет вплоть до открытия аортальных клапанов. После открытия клапанов давление в желудочке увеличивается не так быстро (см. рис. 9–5). Это связано с тем, что в период изгнания кровь из желудочка быстро оттекает в аорту и далее — в систему распределительных артерий.

Поступление крови в артерии приводит к растяжению их стенки и увеличению давления до 120 мм рт. ст. (*систолическое давление*).

После окончания систолы, когда поступление крови в аорту прекращается и аортальные клапаны закрываются, эластические стенки артерий поддерживают высокий уровень давления в артериальной системе в течение диастолы.

В момент захлопывания аортальных клапанов на кривой аортального давления появляется так называемая *инцизура*. Дело в том, что непосредственно перед захлопыванием клапанов в аорте возникает кратковременный обратный ток крови, который затем резко прекращается.

В течение диастолы давление в аорте постепенно снижается, т.к. кровь из крупных артерий непрерывно оттекает в периферические сосуды и далее — в вены. К началу следующей систолы желудочка давление в аорте обычно снижается до 80 мм рт. ст. (*диастолическое давление*), что составляет 2/3 величины систолического давления.

Кривые давления в *правом желудочке* и *легочной артерии* аналогичны кривым давления в аорте. Однако величина давления составляет только 1/6 величины аортального давления, что подробно обсуждается в главе 14.

Тоны сердца и насосная функция сердца

При выслушивании сердца стетоскопом мы не можем отметить момент открытия клапанов, потому что в норме это сравнительно медленный и беззвучный процесс. Однако когда клапаны закрываются, их края вибрируют из-за резких изменений давления; при этом возникают звуки, которые распространяются в грудной клетке во всех направлениях.

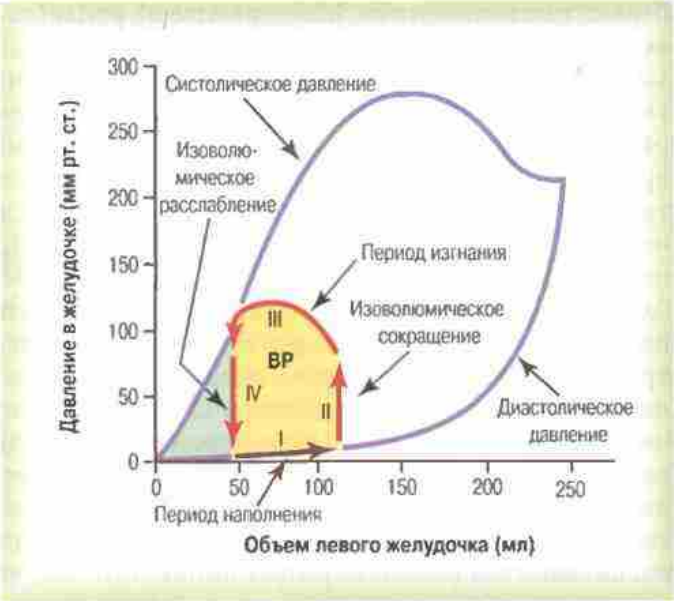


Рис. 9–7

Связь между объемом левого желудочка и внутрижелудочковым давлением во время диастолы и систолы. Красными стрелками показана рабочая диаграмма «объем–давление» (изменение внутрижелудочкового объема и давления в течение сердечного цикла). BP – внешняя работа

Во время сокращения желудочков первым возникает звук, связанный с закрытием А-В клапанов. Этот звук, низкочастотный и продолжительный, называют *первым тоном сердца*. Когда в конце систолы закрываются полулунные клапаны аорты и легочной артерии, слышен громкий хлопок. Этот звук, высокочастотный и короткий, называют *вторым тоном сердца* (подробно см. главу 23).

Работа сердца в качестве насоса

Работа сердца в течение одного сердечного цикла — это количество энергии, которое сердце преобразует в полезную работу, перекачивая ударный объем крови в артерии. Чтобы рассчитать *работу сердца за минуту*, необходимо работу, произведенную за один сердечный цикл, умножить на частоту сердечных сокращений.

Сердце совершает два вида работы: (1) бóльшая часть энергии затрачивается на продвижение крови из венозной системы с низким давлением в артериальную систему с высоким давлением (так называемая *внешняя работа*); (2) меньшая часть энергии затрачивается на сообщение ускорения кровотоку в аорте и легочной артерии во время изгнания крови из желудочков (так называемая *кинетическая составляющая работы сердца*).

Внешняя работа правого желудочка в норме составляет 1/6 работы левого желудочка, что связано с шестикратной разницей уровней систолического давления левого и правого желудочков. Кинетическая составляющая работы каж-

дого желудочка пропорциональна массе изгнанной крови, умноженной на квадрат скорости ее изгнания.

Обычно кинетическая составляющая работы левого желудочка не превышает 1% общих затрат и не учитывается при расчетах. Но в ряде патологических случаев, например при аортальном стенозе, когда скорость кровотока через стенозированные клапаны резко возрастает, более 50% общих энергозатрат расходуется на этот вид работы.

Графический анализ насосной функции желудочков

На рис. 9–7 представлена диаграмма, которая помогает понять механизм насосной функции *левого желудочка*. Особое значение имеют две кривые с обозначениями «диастолическое давление» и «систолическое давление». Это так называемые кривые «объем–давление».

Диастолическое давление измеряется перед самым началом сокращения желудочка, каждый раз в условиях все большего объема крови, наполняющей сердце. Этот показатель называют *конечно-диастолическим давлением* желудочка.

Систолическое давление регистрируется во время сокращения желудочков также при разном уровне наполнения его кровью.

При увеличении объема желудочка до 150 мл диастолическое давление существенно не меняется. Это значит, что наполнение желудочка кровью происходит легко, не встречая существенного сопротивления. Наполнение желудочка объемом крови бóльшим, чем 150 мл, приводит ко все большему увеличению диастолического давления. Это связано с ограниченной возможностью желудочка растягиваться: с одной стороны, в состав стенки желудочка входит малорастяжимая фиброзная ткань, а с другой — сердце окружено перикардом, заполненным несжимаемой жидкостью.

Во время сокращения желудочка систолическое давление растет даже при незначительном увеличении объема крови и достигает максимальной величины при объеме 150–170 мл. Дальнейшее увеличение объема крови в желудочке приводит к снижению систолического давления, как показано на рис. 9–7. Это связано с перерастяжением миокарда, при котором нити актина и миозина в миофибриллах расходятся слишком далеко и взаимодействуют слишком слабо.

Интересно, что максимальный уровень систолического давления в *левом желудочке* сердца здорового человека лежит между 250 и 300 мм рт. ст. (рис. 9–7). Этот уровень широко варьирует у разных людей и, кроме того, зависит от нервных влияний. В *правом желудочке* максимальный уровень систолического давления лежит между 60 и 80 мм рт. ст.

Диаграмма «объем–давление» в течение сердечного цикла. Работа сердца. Красные стрелки на рис. 9–7 формируют петлю, которую называют *рабочей диаграммой «объем–давление»* во время сердечного цикла. Диаграмма характеризует нормальную насосную функцию *левого желудочка* и может быть разделена на 4 фазы.

Фаза I. *Период наполнения.* На диаграмме эта фаза начинается от уровня наполнения желудочка 45 мл и диастолического давления 0 мм рт. ст.; 45 мл — это объем крови, оставшийся в желудочке после предыдущего сокращения, который называют *конечно-систолическим объемом.* За счет притока крови из предсердия объем желудочка увеличивается на 70 мл и достигает 115 мл. Это так называемый *конечно-диастолический объем.* Таким образом, диаграмма «объем–давление» во время фазы I соответствует красной стрелке «I», показывая увеличение объема крови в левом желудочке до 115 мл и диастолического давления — до 5 мм рт. ст.

Фаза II. *Период изоволюмического сокращения.* Во время этой фазы объем крови в желудочке не меняется, поскольку все клапаны закрыты. Однако внутрижелудочковое давление увеличивается до уровня давления в аорте, т.е. до 80 мм рт. ст., на что указывает красная стрелка «II».

Фаза III. *Период изгнания.* Во время изгнания систолическое давление растет, т.к. сокращение желудочка продолжается. В то же время объем желудочка уменьшается, поскольку аортальные клапаны открыты и кровь из желудочка поступает в аорту. Стрелка «III» на диаграмме отражает эти изменения.

Фаза IV. *Период изоволюмического расслабления.* В конце периода изгнания аортальные клапаны закрываются и давление в желудочке падает до уровня диастолического. Стрелка «IV» на диаграмме отражает снижение давления в желудочке без каких-либо изменений его объема. Итак, левый желудочек вернулся к своему начальному состоянию с объемом крови 45 мл и давлением 0 мм рт. ст.

Читатель, хорошо знакомый с законами физики, без труда поймет, что площадь, ограниченная стрелками диаграммы, отражает *внешнюю работу* левого желудочка в течение одного цикла сокращения. В условиях эксперимента диаграмма «объем–давление» позволяет рассчитать внешнюю работу, выполняемую сердцем.

Когда сердце перекачивает большой объем крови, рабочая площадь диаграммы увеличивается. Она увеличивается вправо, потому что желудочек заполняется большим объемом крови в диастолу; она увеличивается вверх, потому что желудочек, сокращаясь сильнее, создает более высокое давление; наконец, площадь диаграммы увеличивается влево, потому что желудочек, сокращаясь сильнее, оставляет меньший конечно-систолический объем крови, особенно под влиянием симпатических нервов.

Представление о преднагрузке и постнагрузке. Оценивая сократительные свойства мышцы, очень важно определить степень напряжения мышцы перед началом сокращения (так называемую *преднагрузку*), а также нагрузку, которую мышце пред-

стоит преодолеть, развивая сокращение (так называемую *постнагрузку*).

Для сердца *преднагрузка* определяется величиной конечно-диастолического давления, когда наполнение желудочков кровью завершилось.

Постнагрузка желудочка определяется величиной давления в артерии, берущей начало от данного желудочка. На рис. 9–7 это соответствует систолическому давлению во время фазы III диаграммы «объем–давление». (Иногда постнагрузка несколько вольно определяется как сосудистое сопротивление, а не давление в сосудах.)

Понятия преднагрузки и постнагрузки имеют большое практическое значение: нарушение функции сердечно-сосудистой системы может протекать с резкими изменениями как преднагрузки или постнагрузки, так и обоих этих факторов одновременно.

Химическая энергия, необходимая для сердечных сокращений. Потребление кислорода сердцем

Сердечная мышца, так же как и скелетная мышца, использует химическую энергию для сократительной деятельности. Энергия освобождается главным образом при окислении жирных кислот и в меньшей степени — при окислении других субстратов, таких как лактат и глюкоза. Таким образом, уровень потребления кислорода сердечной мышцей является основным показателем энергетического обеспечения деятельности сердца (подробно см. главы 67 и 68).

Эффективность сердечных сокращений. В процессе сокращения сердечной мышцы бóльшая часть освободившейся химической энергии превращается в *тепло*, а меньшая часть энергии затрачивается на совершение *работы*. Отношение рабочих энерготрат к общему количеству выделенной энергии характеризует *эффективность сердечных сокращений*, или *коэффициент полезного действия сердца*. КПД сердца здоровых людей составляет примерно 20–25%. В случае сердечной недостаточности этот показатель может уменьшаться до 5–10%.

Регуляция насосной функции сердца

В условиях покоя сердце перекачивает от 4 до 6 л крови в минуту. При тяжелой физической нагрузке сердцу необходимо перекачивать в 4–7 раз больше крови, чем в покое. Такому усилению сердечной деятельности способствуют: (1) внутрисердечные механизмы, регулирующие насосную функцию в зависимости от объема притекающей к сердцу крови; (2) центральные нервные механизмы, контролирующие частоту и силу сердечных сокращений с участием автономной (вегетативной) нервной системы.

Внутрисердечная регуляция деятельности сердца. Механизм Франка–Старлинга

Из главы 20 нам станет известно, что в разных ситуациях объем крови, который сердце перекачивает за минуту, почти полностью определяется *венозным возвратом*, т.е. объемом крови, поступающим в сердце из вен. Это можно объяснить следующим образом: кровоток каждого отдельного органа контролируется местными механизмами в зависимости от метаболических потребностей данного органа; кровь, оттекаю-

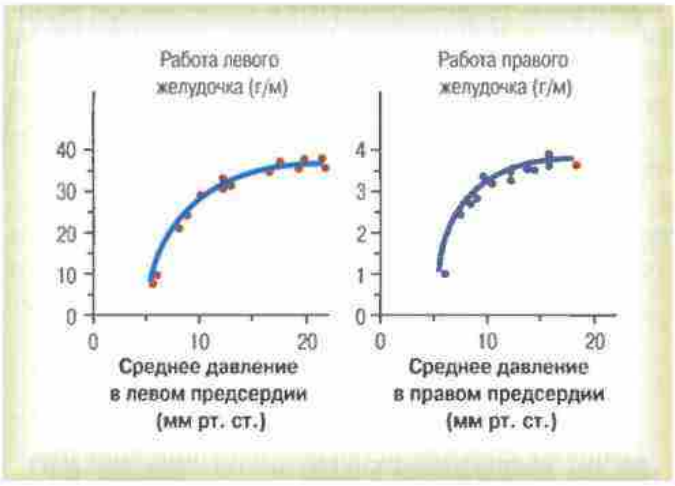


Рис. 9–8

Рабочие кривые левого и правого желудочков сердца, полученные в опытах на собаках. Показана зависимость работы желудочка во время отдельного сердечного цикла от величины среднего давления в предсердии [Sarnoff S.J. Myocardial contractility as described by ventricular function curves. Physiol Rev 35:107, 1955]

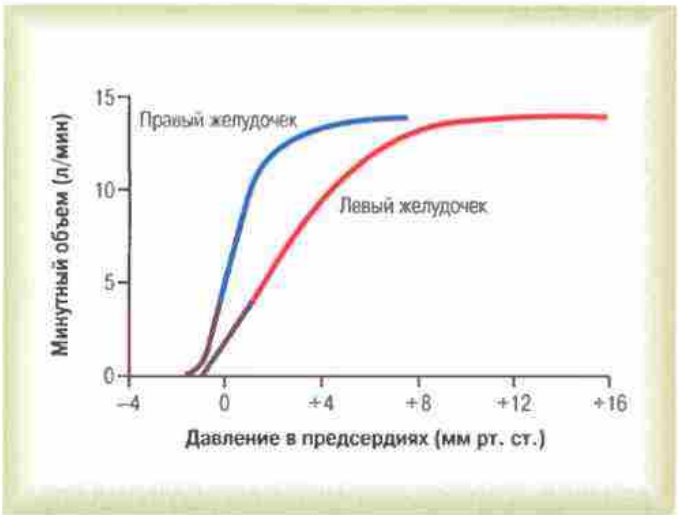


Рис. 9–9

Примерные кривые изменений минутного объема правого и левого желудочков сердца в покое (по данным, полученным в опытах на собаках и при клинических исследованиях у здоровых испытуемых)

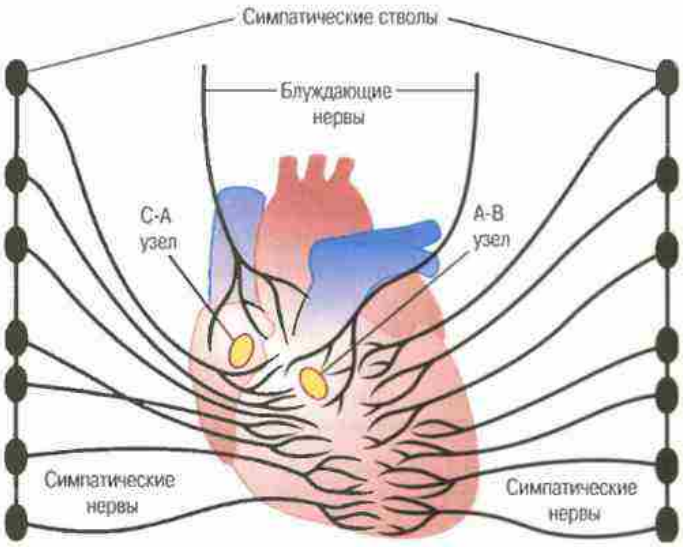


Рис. 9–10

Симпатические и парасимпатические нервы сердца (блуждающие нервы являются парасимпатическими)

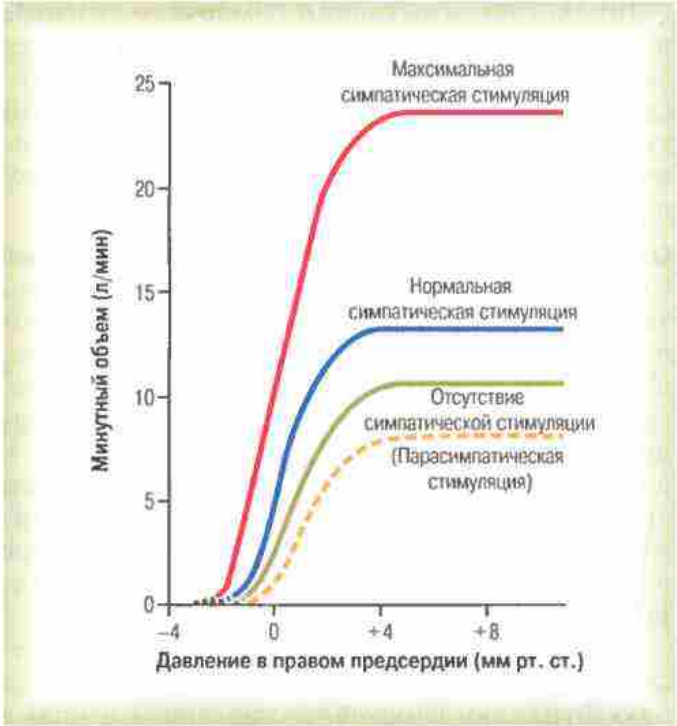


Рис. 9–11

Влияние на минутный объем сердца симпатической и парасимпатической стимуляции

щая от отдельных органов, сливается в общую венозную систему и поступает к сердцу; сердце, в свою очередь, автоматически перекачивает всю поступившую к нему кровь в артериальное русло, снабжая периферические органы, и т.д.

Способность сердца адаптироваться к увеличению объема поступающей к нему крови называют внутрисердечным *механизмом Франка–Старлинга*, названным в честь выдающихся физиологов прошлого века. Суть механизма в следующем: чем больше степень растяжения миокарда объемом притекающей крови, тем больше сила сокращения сердечной мышцы и, следовательно, тем больше объем крови, который сердце перекачивает в аорту. Другими словами, *в физиологических пределах сердце перекачивает всю кровь, которая возвращается к нему по венам.*

Как объяснить механизм Франка–Старлинга? Когда избыточный объем крови поступает в желудочки, волокна сердечной мышцы растягиваются. Нити актина и миозина в миофибриллах занимают положение, близкое к оптимальному для развития большей силы сокращения. Таким образом, желудочки автоматически перекачивают избыточный объем крови в артерии.

Способность мышечных волокон, растянутых до оптимальной длины, сокращаться с большей эффективностью характерна для всех поперечнополосатых мышц, а не только для миокарда (см. главу 6).

Усиление насосной функции сердца при увеличении венозного возврата происходит и по другой причине. Растяжение стенки правого предсердия приводит к увеличению частоты сердечных сокращений на 10–20%, что тоже вносит вклад в увеличение выброса крови из желудочков в артерии.

Диаграммы работы желудочков

Группа кривых, которые отражают функциональную способность желудочков перекачивать кровь, представлены на рис. 9–8 и 9–9. На рис. 9–8 показана зависимость *работы желудочков во время систолы* от среднего давления в предсердиях. По мере роста давления в каждом предсердии работа желудочков увеличивается, пока не достигнет предельной величины.

На рис. 9–9 показана зависимость *минутного объема* желудочков от среднего давления в предсердиях. По мере роста давления в правом и левом предсердиях минутный объем соответствующего желудочка также увеличивается.

Обратите внимание, что *обе группы кривых* также демонстрируют механизм Франка–Старлинга: наполнение желудочков кровью при более высоком предсердном давлении приводит к увеличению объема каждого желудочка, увеличению силы его сокращения и, следовательно, увеличению объема крови, поступающей из желудочков в артерии.

Контроль сократительной функции сердца симпатическими и парасимпатическими нервами

Насосная функция сердца контролируется *симпатическими* и *парасимпатическими* нервами, которые обильно иннервируют сердце (рис.

9–10). За счет стимуляции симпатических нервов объем крови, который сердце перекачивает за минуту (*сердечный выброс*) может увеличиться более чем на 100%. И наоборот, сердечный выброс может уменьшиться до нуля за счет стимуляции блуждающих (парасимпатических) нервов.

Стимулирующее влияние симпатических нервов на сердце. Симпатическая стимуляция может увеличить частоту сердечных сокращений у здорового молодого человека от 70 до 180–200 уд/мин, а иногда даже до 250 уд/мин. Кроме того, симпатические нервы увеличивают силу сердечных сокращений примерно в 2 раза, что приводит к увеличению ударного объема и систолического давления. Таким образом, симпатическая стимуляция способна увеличить сердечный выброс в 2–3 раза (дополнительно к изложенному механизму Франка–Старлинга).

С другой стороны, *торможение* симпатических нервов сердца слабо влияет на его насосную функцию. Снижение сердечного выброса происходит не более чем на 30%. Это объясняется низкой частотой постоянной тонической импульсации, идущей по симпатическим нервам к сердцу.

Влияние парасимпатических нервов на сердце. Стимуляция парасимпатических волокон в составе блуждающего нерва способна остановить сердцебиение на несколько минут; затем сердце «ускользает» из-под влияния блуждающих нервов и сокращается с частотой 20–40 уд/мин все время, пока продолжается стимуляция нервов. Кроме того, блуждающие нервы уменьшают силу сокращений сердца на 20–30%. Волокна блуждающего нерва в основном иннервируют предсердия, но не желудочки. Этот факт объясняет значительное влияние вагусной стимуляции на частоту сердечных сокращений и слабое ее влияние на силу сокращений. Тем не менее, суммарный эффект этих влияний выражается в снижении сердечного выброса на 50% и более.

Влияние симпатических и парасимпатических нервов на кривые рабочей активности сердца. На рис. 9–11 представлены четыре кривые, отражающие насосную функцию сердца, а не отдельного желудочка, как на рис. 9–9. Эти кривые показывают связь между давлением на входе в правые отделы сердца (т.е. в правом предсердии) и сердечным выбросом (из левого желудочка в аорту).

На рис. 9–11 видно, что при любом уровне давления в правом предсердии сердечный выброс увеличивается под влиянием симпатических нервов и уменьшается под влиянием парасимпатических нервов. Изменение величины сердечного выброса каждый раз происходит как за счет изменения *частоты сердечных сокращений*, так и за счет изменения *силы сердечных сокращений*.

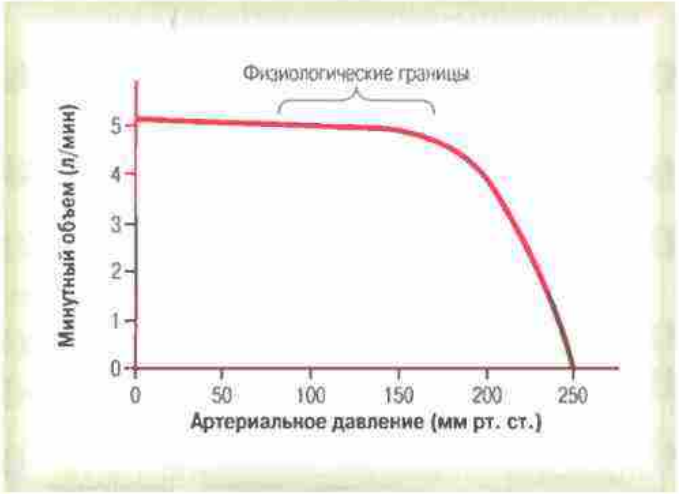


Рис. 9–12

Минутный объем сердца при увеличении артериального давления до 160 мм рт. ст. не меняется. Если артериальное давление превышает эту предельную величину, минутный объем сердца резко снижается

Влияние ионов калия и кальция на функцию сердца

В главе 5 мы подчеркивали важную роль ионов калия в формировании мембранных потенциалов; в главе 6 отмечали участие ионов кальция в процессе мышечного сокращения. Не удивительно, что концентрация этих ионов во внеклеточной жидкости влияет и на насосную функцию сердца.

Влияние ионов калия. Избыток ионов калия во внеклеточной жидкости приводит к слабости сердечной мышцы, уменьшению частоты сердечных сокращений и может вызвать также блокаду проведения импульсов от предсердий к желудочкам. Механизм этих влияний следующий: увеличение содержания ионов калия во внеклеточной жидкости вызывает уменьшение как потенциала покоя, так и потенциала действия (см. главу 5). При этом сила сокращения миокарда прогрессивно снижается. Увеличение концентрации ионов калия в крови до 8–12 ммоль/л (что в 2–3 раза выше нормы) является смертельно опасным.

Влияние ионов кальция. Ионы кальция являются инициаторами мышечного сокращения, поэтому избыток ионов кальция увеличивает силу сокращения миокарда вплоть до формирования сокращений спастического характера. И наоборот, недостаток ионов кальция ведет к развитию *сердечной слабости*. К счастью, концентрация ионов кальция в крови поддерживается на постоянном уровне регуляторными механизмами, и нарушения сердечной деятельности, связанные с недостатком или избытком ионов кальция, встречаются крайне редко.

Влияние температуры на функцию сердца

Повышение температуры тела, например при лихорадке, приводит к значительному увеличению частоты сердечных сокращений, иногда даже в 2 раза. Это объясняется, прежде всего, увеличением проницаемости клеточных мембран для ионов, участвующих в генерации импульсов пейсмекерными клетками сердца. Снижение температуры тела до 15–20°С, приводящее к смерти, уменьшает частоту сердечных сокращений буквально до нескольких ударов в минуту.

Сила сокращения сердца увеличивается при непродолжительном повышении температуры тела, например во время выполнения физической нагрузки. Слишком длительная гипертермия истощает метаболические системы миокарда и служит причиной сердечной слабости. Следовательно, оптимальная функция сердца в значительной степени зависит от регуляции постоянства температуры тела нервными центрами (см. главу 73).

Повышение артериального давления (в физиологических пределах) не приводит к уменьшению сердечного выброса

На рис. 9–12 видно, что повышение давления в аорте не оказывает влияния на сердечный выброс, пока среднее артериальное давление не превысит 160 мм рт. ст. Другими словами, в норме (при систолическом давлении от 80 до 140 мм рт. ст.) сердечный выброс целиком и полностью зависит от местного кровотока во всех периферических органах и тканях, определяющего величину венозного возврата крови к сердцу (подробно см. главу 20).

Литература

Bers D.M. Cardiac excitation-contraction coupling. Nature 415:198, 2002.

Brette F., Orchard C. T-tubule function in mammalian cardiac myocytes. Circ Res 92:1182, 2003.

Brutsaert D.L. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. Physiol Rev 83:59, 2003.

Clancy C.E., Kass R.S. Defective cardiac ion channels: from mutations to clinical syndromes. J Clin Invest 110:1075, 2002.

Fozzard H.A. Cardiac sodium and calcium channels: a history of excitatory currents. Cardiovasc Res 55:1, 2002.

Fuchs F., Smith S.H. Calcium, cross-bridges, and the Frank-Starling relationship. News Physiol Sci 16:5, 2001.

Guyton A.C. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. Physiol Rev 35:123, 1955.

Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.G. Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Herring N., Danson E.J., Paterson D.J. Cholinergic control of heart rate by nitric oxide is site specific. News Physiol Sci 17:202, 2002.

Korzick D.H. Regulation of cardiac excitation-contraction coupling: a cellular update. Adv Physiol Educ 27:192, 2003.

Olson E.N. A decade of discoveries in cardiac biology. Nat Med 10:467, 2004.

Page E., Fozzard H.A., Solaro J.R. Handbook of Physiology, sec 2: The Cardiovascular System, vol. 1: The Heart. New York: Oxford University Press, 2002.

Rudy Y. From genome to physiome: integrative models of cardiac excitation. Ann Biomed Eng 28:945, 2000.

Sarnoff S.J. Myocardial contractility as described by ventricular function curves. Physiol Rev 35:107, 1955.

Starling E.H. The Linacre Lecture on the Law of the Heart. London: Longmans Green, 1918.

Sussman M.A., Anversa P. Myocardial aging and senescence: where have the stem cells gone? Annu Rev Physiol 66:29, 2004.

Zucker I.H., Schultz H.D., Li Y.F. et al. The origin of sympathetic outflow in heart failure: the roles of angiotensin II and nitric oxide. Prog Biophys Mol Biol 84:217, 2004.

Ритмическое возбуждение сердца

В сердце имеется специальная проводящая система, функциями которой являются: (1) ритмическая генерация импульсов, вызывающих ритмическое сокращение сердечной мышцы; (2) проведение этих импульсов по сердцу. Благодаря проводящей системе предсердия и желудочки сокращаются последовательно: предсердия сокращаются на 1/6 сек раньше желудочков, что способствует полному наполнению желудочков кровью до начала их систолы. С другой стороны, проводящая система сердца обеспечивает одновременное сокращение всех участков желудочков для мощного подъема давления в них во время систолы.

Функции проводящей системы могут нарушаться при различных заболеваниях сердца, например связанных со снижением коронарного кровотока и развитием ишемии сердечной мышцы. Возникающие при этом нарушения сердечного ритма или последовательности сокращений предсердий и желудочков могут быть настолько выраженными, что приводят к смерти.

Проводящая система сердца

На рис. 10–1 показана схема проводящей системы сердца. В ее состав входят: (1) *синусный узел* (который также называют *синоатриальным* или *С-А узлом*), где и происходит ритмическая генерация импульсов; (2) предсердные *межузловые пучки*, по которым импульсы проводятся от синусного узла к атриовентрикулярному узлу; (3) *атриовентрикулярный узел*, в котором происходит задержка проведения импульсов от предсердий к желудочкам; (4) *атриовентрикулярный пучок*, по которому импульсы проводятся к желудочкам; (5) *левая* и *правая ножки А-В пучка*, состоящие из *волокон Пуркинье*, благодаря которым импульсы достигают сократительного миокарда.

Синусный узел

Синусный (*синоатриальный*) *узел* представляет собой небольшую эллипсовидную пластинку шириной 3 мм, длиной 15 мм и толщиной 1 мм, состоящую из атипических кардиомиоцитов. С-А узел расположен в верхней части заднебоковой стенки правого предсердия у места впадения в него верхней полой вены. Клетки, входящие в состав С-А узла, практически не содержат сократительных филаментов; их диаметр всего лишь 3–5 мкм (в отличие от предсердных сократительных волокон, диаметр которых 10–15 мкм). Клетки синусного узла непосредственно связаны с сократительными мышечными волокнами, поэтому потенциал действия, возникший в синусном узле, немедленно распространяется на миокард предсердий.

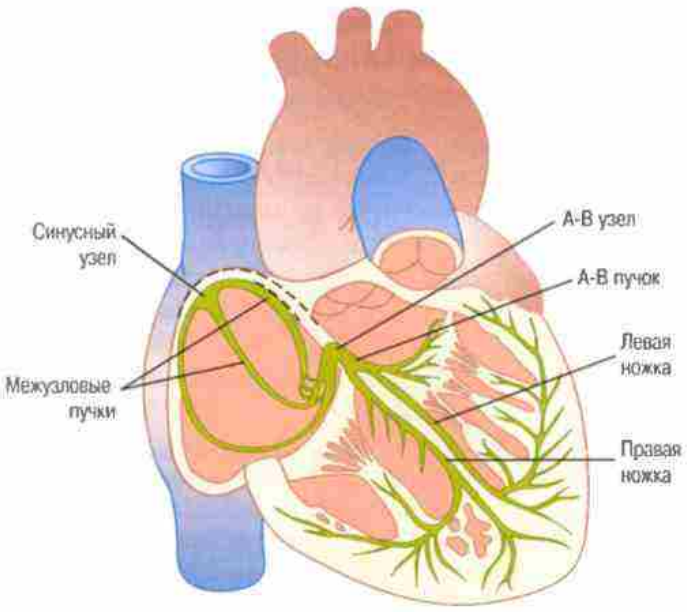


Рис. 10–1

Синусный узел и система Пуркинье. Показаны также А-В узел, предсердные межузловые пучки, ножки А-В пучка

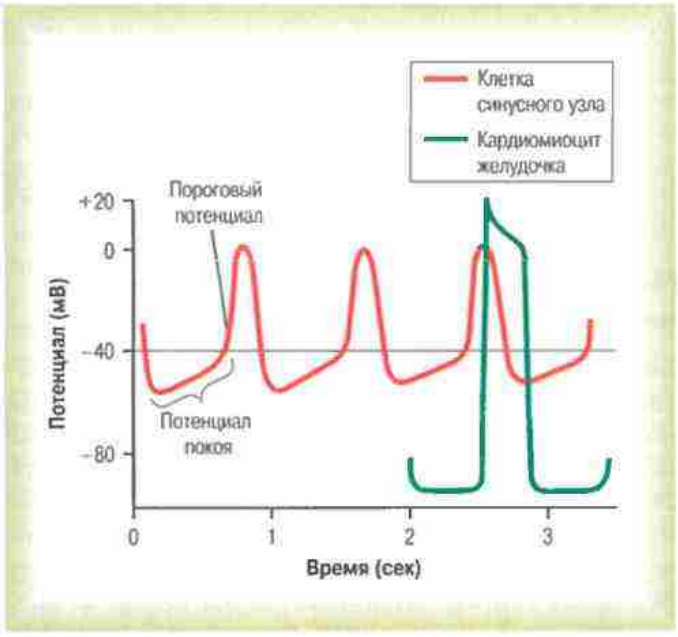


Рис. 10–2

Потенциалы действия клетки синусного узла в сравнении с потенциалом действия кардиомиоцита желудочка

Автоматия синусного узла

Автоматия — это способность некоторых сердечных волокон *самостоятельно возбуждаться* и вызывать ритмические сокращения сердца. Способностью к автоматии обладают клетки проводящей системы сердца, в том числе клетки синусного узла. Именно С-А узел контролирует ритм сердечных сокращений, как мы увидим далее. А сейчас обсудим механизм автоматии.

Механизм автоматии синусного узла. На рис. 10–2 представлены потенциалы действия клетки синусного узла, записанные на протяжении трех сердечных циклов, и для сравнения — одиночный потенциал действия кардиомиоцита желудочка. Необходимо отметить, что потенциал покоя клетки синусного узла имеет меньшую величину (от –55 до –60 мВ) в отличие от типичного кардиомиоцита (от –85 до –90 мВ). Это различие объясняется тем, что мембрана узловой клетки в большей степени проницаема для ионов натрия и кальция. Вход этих катионов в клетку нейтрализует часть внутриклеточных отрицательных зарядов и уменьшает величину потенциала покоя.

Прежде чем перейти к механизму автоматии, необходимо вспомнить (см. главы 5 и 9), что в мембране кардиомиоцитов существуют три типа ионных каналов, которые играют важную роль в генерации потенциала действия: (1) *быстрые натриевые каналы*, (2) *медленные Na^+/Ca^{2+}-каналы*, (3) *калиевые каналы*. В клетках *миокарда желудочков* кратковременное открытие быстрых натриевых каналов (на несколько десятитысячных долей секунды) и вход ионов натрия в клетку приводит к быстрой деполяризации и перезарядке мембраны кардиомиоцита. Фаза плато потенциала действия, которая продолжается 0,3 сек, формируется за счет открытия медленных Na^+/Ca^{2+}-каналов. Затем открываются калиевые каналы, происходит диффузия ионов калия из клетки — и мембранный потенциал возвращается к исходному уровню.

В клетках *синусного узла* потенциал покоя меньше, чем в клетках сократительного миокарда (–55 мВ вместо –90 мВ). В этих условиях ионные каналы функционируют по-другому. Быстрые натриевые каналы инактивированы и не могут участвовать в генерации импульса. Дело в том, что любое уменьшение мембранного потенциала до –55 мВ на срок больший, чем несколько миллисекунд, приводит к закрытию инактивационных ворот во внутренней части быстрых натриевых каналов. Бóльшая часть этих каналов оказывается полностью блокирована. В этих условиях могут открыться только медленные Na^+/Ca^{2+}-каналы, и поэтому именно их активация становится причиной возникновения потенциала действия. Кроме того, активация медленных Na^+/Ca^{2+}-каналов обусловливает сравнительно медленное развитие процессов деполяризации и реполяризации в клетках синусного узла в отличие от волокон сократительного миокарда желудочков.

Самовозбуждение клеток синусного узла. Благодаря высокой концентрации ионов натрия во

внеклеточной жидкости, а также некоторому количеству натриевых каналов, открытых в покое, ионы натрия из внеклеточной жидкости проникают внутрь клетки. Вход в клетку положительно заряженных ионов натрия во время диастолы приводит к медленному смещению мембранного потенциала от уровня покоя в положительную сторону. Поэтому, как показано на рис. 10–2, каждый раз в период между двумя сердечными сокращениями потенциал покоя уменьшается (красная линия на графике идет вверх). Когда потенциал мембраны достигает *пороговой величины*, т.е. примерно –40 мВ, Na^+/Ca^{2+}-каналы активируются, что и приводит к генерации импульса. Таким образом, утечка ионов натрия и кальция через мембрану, присущая клеткам синусного узла, является главной причиной самовозбуждения.

Почему же утечка ионов натрия и кальция не удерживает постоянный уровень деполяризации мембраны? По меньшей мере, две причины препятствуют этому. Во-первых, Na^+/Ca^{2+}-каналы инактивируются (т.е. закрываются) примерно через 100–150 мсек после их открытия, а во-вторых, к этому времени происходит активация калиевых каналов. Следовательно, вход в клетку положительных ионов натрия и кальция уменьшается, в то время как большое количество положительных ионов калия диффундирует из клетки во внеклеточную жидкость. Благодаря этим двум эффектам внутриклеточный мембранный потенциал возвращается к исходному отрицательному уровню, и потенциал действия завершается. Более того, калиевые каналы остаются открытыми в течение еще нескольких десятых долей секунды, и продолжающийся выход ионов калия из клетки приводит к увеличению *внутреннего отрицательного* заряда мембраны, т.е. к *гиперполяризации*. Гиперполяризация способствует быстрому прекращению потенциала действия и возвращению мембранного потенциала к уровню покоя (–55–60 мВ).

Наконец, мы должны объяснить, почему это новое состояние гиперполяризации не становится постоянным. Причина кроется в том, что в течение нескольких десятых долей секунды после окончания потенциала действия все больше и больше калиевых каналов закрывается. Утечка ионов натрия и кальция в клетку опять начинает превышать выход ионов калия из клетки; вновь начинается медленная деполяризация. При достижении порогового уровня потенциала (примерно –40 мВ) весь процесс повторяется еще раз: самовозбуждение и генерация потенциала действия, возвращение мембранного потенциала к исходному уровню и гиперполяризация, смещение потенциала покоя до пороговой величины — и новый, следующий

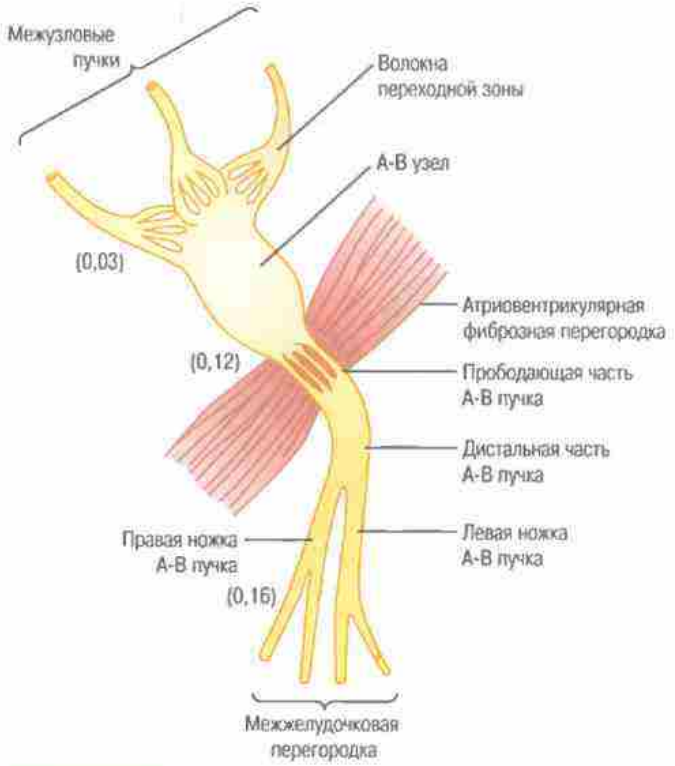


Рис. 10–3

Структура А-В узла. Числовые значения показывают интервал времени от начала генерации импульса в синусном узле и соответствуют сердцу человека

цикл возбуждения. Этот процесс продолжается непрерывно в течение всей жизни.

Межузловые пучки и проведение импульса по предсердиям

Волокна синусного узла непосредственно контактируют с близлежащими сократительными волокнами предсердий, поэтому потенциал действия, возникший в синусном узле, распространяется по миокарду предсердий во всех направлениях и достигает А-В узла. Скорость проведения потенциала действия в сократительных волокнах составляет в среднем 0,3 м/сек, однако в некоторых небольших пучках предсердных волокон скорость значительно больше — до 1 м/сек. Один из них, так называемый *передний межпредсердный пучок*, проходит влево по передней стенке предсердий (от правого предсердия к левому). Три других пучка направляются к А-В узлу по передней, боковой и задней стенке предсердия (рис. 10–1 и 10–3). Их называют соответственно *передним*, *средним* и *задним межузловыми пучками*. Высокая скорость проведения в предсердных пучках объясняется тем, что они состоят из волокон специализированной проводящей системы. Эти волокна сходны с волокнами Пуркинье желудочков, о чем пойдет речь далее.

Атриовентрикулярный узел и задержка проведения импульса от предсердий к желудочкам

Проводящая система сердца организована таким образом, что сердечный импульс от предсердий к желудочкам переходит не слишком быстро. Эта задержка позволяет предсердиям перекачать кровь в желудочки до того, как начнется систола желудочков. Именно в *А-В узле* и *прилежащих к нему проводящих волокнах* происходит задержка проведения возбуждения к желудочкам.

А-В узел расположен в задней стенке правого предсердия сразу же позади трехстворчатого клапана (рис. 10–1). На рис. 10–3 представлена схема А-В узла, а также его связи с подходящим к нему *предсердным межузловым пучком* и отходящим от него *А-В пучком.* На схеме указаны также промежутки времени (в долях секунды) между началом генерации сердечного импульса в синусном узле и последовательным его появлением в структурах А-В узла. Обратите внимание, что импульс, быстро пройдя по предсердным межузловым пучкам, достигает А-В узла через 0,03 сек после его возникновения в синусном узле. Затем следует задержка проведения в А-В узле на 0,09 сек, прежде чем импульс отправится к желудочкам по участку *А-В пучка, прободающему А-В перегородку.* Дальнейшая задержка еще на 0,04 сек происходит в этом прободающем участке А-В пучка, который состоит из множества тонких пучочков, проникающих через фиброзную А-В перегородку.

Таким образом, общая продолжительность задержки проведения в системе А-В узла и А-В пучка составляет 0,13 сек. Добавив первые 0,03 сек (время проведения импульса от синусного узла к А-В узлу), мы получим 0,16 сек — весь период времени, который требуется на проведение возбуждения к сократительным волокнам желудочков.

Причина медленного проведения. Медленное проведение в переходном, узловом и прободающем участках А-В проводящей системы связано главным образом со значительно меньшим числом щелевых контактов между клетками этого проводящего пути по сравнению с клетками сократительного миокарда и, следовательно, со значительным увеличением сопротивления ионным токам, вызывающим генерацию потенциала действия.

Быстрое проведение в системе Пуркинье желудочков

Специфические *волокна Пуркинье* следуют от А-В узла к желудочкам в составе А-В пучка. За исключением начальной части пучка, который проникает через А-В перегородку, волокна Пуркинье имеют свойства, прямо противоположные свойствам узловых волокон. Они представляют собой крупные волокна (даже более крупные, чем волокна сократительного миокарда желудочков) и проводят возбуждение со скоростью от 1,5 до 4 м/сек. Эта скорость в 6 раз больше скорости проведения в миокарде желудочков и в 150 раз больше, чем скорость проведения в волокнах А-В узла. Такая высокая скорость проведения сердечных импульсов обусловливает практически одномоментный охват возбуждением всей массы миокарда желудочков.

Полагают, что быстрое проведение импульсов по волокнам Пуркинье связано с высокой проницаемостью щелевых контактов в области вставочных дисков, расположенных между соседними клетками этих проводящих волокон. Это облегчает движение ионов от одной клетки к другой и резко увеличивает скорость проведения возбуждения. Еще одной особенностью волокон Пуркинье является то, что они содержат очень мало миофибрилл и крайне слабо сокращаются в процессе передачи возбуждения.

Одностороннее проведение через А-В пучок. Особой характеристикой А-В пучка является его полная неспособность (за исключением некоторых патологических состояний) *проводить потенциалы действия в обратном направлении — от желудочков к предсердиям,* что делает невозможным обратный ход сердечных импульсов (re-entry) от желудочков к предсердиям по этим же проводящим волокнам.

Следует напомнить, что всюду, помимо А-В пучка, миокард предсердий отделен от миокарда желудочков непрерывной фиброзной перегородкой (часть которой показана на рис. 10–3). Фиброзная ткань является надежным барьером для распространения импульсов от предсердий к желудочкам по любым другим путям, кроме А-В узла. (В случае редкой патологии дополнительный мышечный мостик проходит через А-В перегородку. По нему сердечный импульс возвращается от желудочков к предсердиям и становится причиной тяжелой сердечной аритмии.)

Распределение волокон Пуркинье в желудочках — левая и правая ножки А-В пучка. После прохождения через фиброзный барьер дистальная часть А-В пучка следует вдоль межжелудочковой перегородки на 5–15 мм по направлению к верхушке сердца (рис. 10–1 и 10–3). Затем пучок делится на *левую* и *правую ветви* (*ножки*), которые лежат под эндокардом по обе стороны межжелудочковой перегородки. Каждая ножка направляется к верхушке сердца, разветвляясь на многочисленные мелкие веточки, состоящие из волокон Пурки-

нье. Эти веточки затем следуют по стенке желудочка вверх, от верхушки к основанию сердца. Волокна Пуркинье пронизывают примерно 1/3 толщины стенки желудочков и, в конце концов, контактируют с сократительными миокардиальными волокнами.

От момента, когда сердечный импульс по ножкам А-В пучка поступает к межжелудочковой перегородке, до момента, когда он достигает конечных волокон Пуркинье, проходит всего 0,03 сек. Следовательно, как только импульс попадает в проводящую систему желудочков (систему Пуркинье), он немедленно распространяется на всю массу миокарда желудочков.

Распространение сердечного импульса в миокарде желудочков

Пройдя до конечных волокон Пуркинье, импульс распространяется сначала на ближайшие сократительные волокна, а затем — по миокарду желудочков от клетки к клетке. Скорость распространения возбуждения в миокарде 0,3–0,5 м/сек, что составляет 1/6 часть скорости проведения в системе Пуркинье.

Мышца стенки желудочков представляет собой двойную спираль с тонкой фиброзной прослойкой между слоями миокардиальных волокон. Следовательно, возбуждение не может распространяться от внутренних (субэндокардиальных) к наружным (субэпикардиальным) мышечным волокнам прямым кратчайшим путем, а только по ходу спирали. На это также затрачивается 0,03 сек — примерно столько же времени, сколько тратится на распространение возбуждения вдоль всей системы Пуркинье желудочков. Таким образом, полное время проведения сердечного импульса по ножкам А-В пучка до всех без исключения кардиомиоцитов желудочков в норме составляет 0,06 сек.

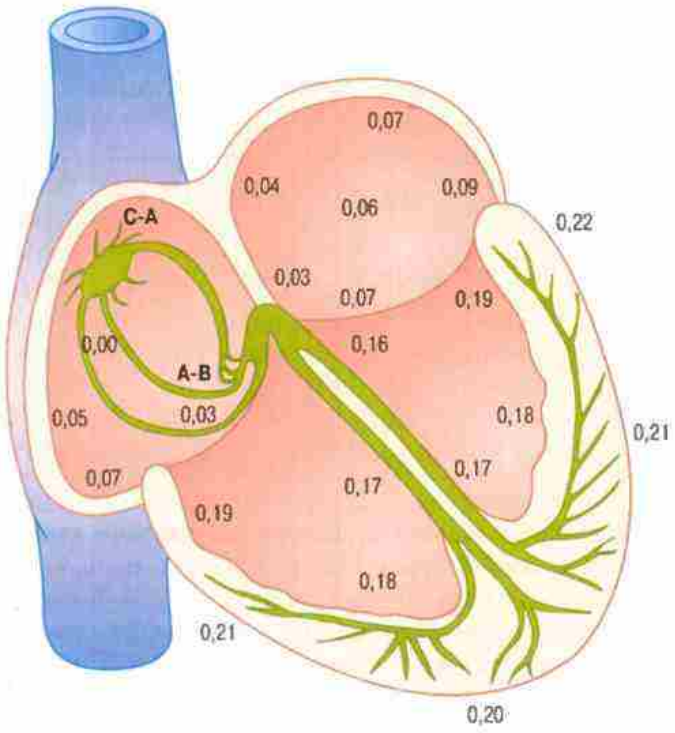


Рис. 10–4

Проведение сердечного импульса по сердцу. Указано время появления импульса в различных участках миокарда (в долях секунды от начала генерации импульса в синоатриальном узле)

Общая картина распространения возбуждения по сердцу

Рис. 10–4 представляет общую картину распространения сердечного импульса в сердце человека. Числовые значения на рисунке показывают интервал времени (в долях секунды), который проходит от момента возникновения импульса в синусном узле до его появления в определенном участке сердечной мышцы. Обратите внимание, что по предсердиям импульс распространяется с большой скоростью. Затем происходит задержка проведения в области А-В узла (более чем на 0,1 сек), и только после этого импульс появляется в ножках А-В пучка. По волокнам Пуркинье импульс быстро распространяется на всю эндокардиальную поверхность желудочков и, медленно пройдя через толщу миокарда, оказывается на эпикардиальной поверхности желудочков.

Очень важно, чтобы студенты хорошо уяснили *направление* распространения сердечного импульса в сердце и точное *время* появления его в каждом отдельно взятом участке миокарда. Детальное знание этого процесса необходимо для понимания электрокардиографического метода (подробно см. главы 11, 12 и 13).

Контроль над возбуждением и проведением в сердце

Синусный узел — водитель ритма сердца

Обсуждая механизмы генерации и проведения сердечного импульса по сердцу, мы отметили, что в норме импульс возникает в синусном узле. Однако в некоторых случаях и другие структуры сердца могут проявить собственную способность к автоматии. Это, прежде всего, касается А-В узла и волокон Пуркинье.

Если клетки А-В узла не получают сигналов извне, они сами могут генерировать импульсы с частотой от 40 до 60 имп/мин. Частота генерации импульсов волокнами Пуркинье еще ниже: от 15 до 40 имп/мин. (Для сравнения напомним, что нормальный синусовый ритм в покое — 70–80 имп/мин.)

Мы вправе задать следующий вопрос: почему синусный узел контролирует ритм сердечных сокращений, а не другие центры автоматии? Дело в том, что клетки синусного узла генерируют потенциалы действия с большей частотой, чем клетки А-В узла или системы Пуркинье. Импульс, возникший в синусном узле, проводится к А-В узлу и волокнам Пуркинье и возбуждает их. Каждый следующий импульс возникает в синусном узле раньше, чем проявится собственная автоматия клеток А-В узла или волокон Пуркинье. Значит, возбуждение всех клеток проводящей системы сердца происходит только под действием импульса, поступившего из синусного узла, поэтому синусный узел контролирует частоту сердечных сокращений и является истинным *водителем ритма сердца* (или *пейсмекером*).

Эктопические водители ритма. Иногда другие структуры в сердце проявляют автоматическую ритмическую деятельность с частотой большей, чем синусный узел, например А-В узел или волокна Пуркинье желудочков. В этом случае водителем ритма сердца становится или А-В узел, или волокна Пуркинье. Еще реже водителями ритма сердца могут стать сократительные мышечные волокна предсердий или желудочков, если по той или иной причине повысится их возбудимость.

Источник сердечных импульсов, расположенный в любом месте помимо синусного узла, называют *эктопическим водителем ритма.* Появление эктопического очага возбуждения может нарушить правильную последовательность сокращений разных отделов сердца и его насосную функцию.

Другой причиной появления эктопических водителей ритма может быть блокада проведения возбуждения от синусного узла к другим отделам сердца. Чаще всего новым водителем ритма для желудочков становится А-В узел или прободающая часть А-В пучка.

Когда развивается атриовентрикулярная блокада (нарушение проведения импульса от предсердий к желудочкам через А-В проводящую систему), предсердия продолжают сокращаться в нормальном синусовом ритме, в то время как новый, эктопический водитель ритма, возникший в волокнах Пуркинье желудочков, навязывает желудочкам замедленный ритм сокращений (от 15 до 40 уд/мин). В случае внезапной А-В блокады автоматия волокон Пуркинье проявляется не сразу, а только через 5–20 сек. Эта преавтоматическая пауза объясняется тем, что в норме самостоятельная активность волокон Пуркинье подавляется частой импульсацией, поступающей из синусного узла. Во время паузы в течение 5–20 сек желудочки не сокращаются, кровь к головному мозгу не поступает, и человек теряет сознание уже через 4–5 сек. Такое явление получило название *синдрома Адамса–Стокса.* Если подобная асистолия затягивается, она может привести к смерти.

Роль системы Пуркинье в синхронизации сокращений желудочков

Роль системы Пуркинье заключается в том, что благодаря ей сердечный импульс поступает ко всем кардиомиоцитам желудочков почти одновременно. Первые мышечные волокна возбуждаются всего на *0,03–0,06 сек* раньше, чем волокна, к которым возбуждение доходит в последнюю очередь, поэтому все миокардиальные волокна обоих желудочков начинают сокращаться практически в одно и то же время, их синхронное сокращение продолжается 0,3 сек.

Эффективная насосная функция обоих желудочков требует как раз такого синхронного типа сокращений. Если возбуждение в желудочках будет распространяться медленно, одна часть мышечных волокон будет сокращаться раньше, а другая — позже. При этом общий сократительный эффект значительно понизится. И действительно, в ряде патологических случаев (часть которых изложена в главах 12 и 13), когда проведение импульса замедляется, эффективность сокращений желудочков уменьшается на 20–30%.

Нервный контроль над частотой сердечных сокращений и проведением импульса. Симпатические и парасимпатические нервы сердца

Сердце иннервируется как симпатическими, так и парасимпатическими нервами, как показано на рис. 9–10 (см. главу 9). Окончания парасимпатических нервов (*nn. vagi*) распределяются в основном в области С-А и А-В узлов, в меньшей степени — в миокарде предсердий, и совсем мало их в миокарде желудочков. Напротив, симпатические нервы, иннервирующие все отделы сердца, так же плотно представлены в миокарде желудочков, как и в других отделах.

Стимуляция парасимпатических нервов способна замедлить и даже блокировать сердечный ритм и проведение возбуждения — «ускользание» желудочков. Стимуляция парасимпатических нервов сердца приводит к выделению медиатора *ацетилхолина* из нервных окончаний. Этот медиатор оказывает два основных влияния на сердце: (1) замедление синусового ритма; (2) уменьшение возбудимости волокон А-В проводящей системы, расположенных между узловыми волокнами и сократительными волокнами желудочков. Последнее

вызывает замедление передачи сердечного импульса от предсердий к желудочкам.

Слабая и средней силы стимуляция блуждающих нервов уменьшает частоту сердечных сокращений примерно наполовину. Сильная стимуляция блуждающих нервов способна полностью прекратить ритмическое возбуждение синусного узла или полностью блокировать проведение сердечного импульса от предсердий к желудочкам через А-В узел. В обоих случаях ритмические возбуждающие сигналы к желудочкам поступать не будут. Сокращения желудочков прекратятся на срок от 5 до 20 сек, а затем в каком-либо участке системы Пуркинье (обычно это А-В пучок в области межжелудочковой перегородки) проявится собственная автоматия, и сокращения желудочков с частотой 15–40 уд/мин возобновятся. Это явление получило название *«ускользания» желудочков из-под влияния блуждающих нервов.*

Механизм влияний блуждающего нерва на сердце. Ацетилхолин, который выделяется из окончаний блуждающего нерва, увеличивает проницаемость клеточных мембран для ионов калия. Ионы калия диффундируют из проводящих волокон во внеклеточную жидкость, что приводит к увеличению отрицательного заряда на внутренней поверхности клеточных мембран, т.е. к *гиперполяризации.* В этих условиях возбудимость проводящих волокон понижается (см. главу 5).

В клетках синусного узла гиперполяризация приводит к изменению мембранного потенциала покоя с –55–60 мВ до более отрицательной величины, а именно до –65–75 мВ. Следовательно, требуется гораздо больше времени, чтобы мембранный потенциал от этого нового исходного уровня достиг пороговой величины за счет входа в клетку ионов натрия и кальция. Это резко уменьшает частоту генерации импульсов в клетках синусного узла. При достаточно сильной стимуляции блуждающих нервов автоматия синусного узла полностью подавляется.

В А-В проводящей системе гиперполяризация затрудняет генерацию потенциалов действия в мелких клетках предсердной переходной зоны, а также замедляет их передачу на узловые волокна. Следовательно, *фактор надежности* проведения импульсов от клеток переходной зоны непосредственно к А-В узлу уменьшается. Это приводит к задержке проведения возбуждения от предсердий к желудочкам, а при значительном снижении фактора надежности развивается полная А-В блокада.

Влияния симпатических нервов на сердечный ритм и проведение. Симпатическая стимуляция вызывает противоположное влияние на сердце по сравнению с влиянием блуждающих нервов: (1) происходит увеличение частоты генерации импульсов в клетках синусного узла; (2) увеличивается скорость проведения импульсов во всех отделах сердца, что связано с общим увеличением возбудимости клеток; (3) значительно увеличивается сила сокращения миокарда предсердий и желудочков (см. главу 9). Таким образом симпатические нервы стимулируют сердечную деятельность. Максимальная их стимуляция приводит к увеличению частоты сердечных сокращений в 3 раза и увеличению силы сердечных сокращений более чем в 2 раза.

Механизм влияния симпатических нервов на сердце. Из симпатических нервных окончаний при их стимуляции выделяется медиатор *норадреналин.* Механизм действия этого медиатора на сердечную мышцу в настоящее время не совсем ясен, однако полагают, что он увеличивает проницаемость клеточных мембран для ионов натрия и кальция. В синусном узле увеличение натрий-кальциевой проницаемости приводит к сдвигу потенциала покоя к менее отрицательным значениям. В связи с этим скорость диастолической деполяризации, необходимой для достижения порогового уровня, увеличивается; способность клеток синусного узла к автоматии возрастает, что и приводит к увеличению частоты сердечных сокращений.

В А-В проводящей системе увеличение натрий-кальциевой проницаемости облегчает генерацию потенциала действия и последовательное проведение импульса по проводящим волокнам. Это приводит к уменьшению времени проведения возбуждения от предсердий к желудочкам.

Увеличение проницаемости клеточных мембран для кальция и увеличение притока ионов кальция в кардиомиоциты способствует усилению сердечных сокращений, т.к. ионы кальция играют важнейшую роль в развитии сократительного процесса.

Литература

Blatter L.A., Kockskamper J., Sheehan K.A. et al. Local calcium gradients during excitation-contraction coupling and alternans in atrial myocytes. J Physiol 546:19, 2003.

Ferrier G.R., Howlett S.E. Cardiac excitation-contraction coupling: role of membrane potential in regulation of contraction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 280:H1928, 2001.

Gentlesk P.J., Markwood T.T., Atwood J.E. Chronotropic incompetence in a young adult: case report and literature review. Chest 125:297, 2004.

Huikuri H.V., Castellanos A., Myerburg R.J. Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 345:1473, 2001.

Hume J.R., Duan D., Collier M.L. et al. Anion transport in heart. Physiol Rev 80:31, 2000.

James T.N. Structure and function of the sinus node, AV node and His bundle of the human heart: part I—structure. Prog Cardiovasc Dis 45:235, 2002.

James T.N. Structure and function of the sinus node, AV node and His bundle of the human heart: part II—function. Prog Cardiovasc Dis 45:327, 2003.

Kaupp U.B., Seifert R. Molecular diversity of pacemaker ion channels. Annu Rev Physiol 63:235, 2001.

Kléber A.G., Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. Physiol Rev 84:431, 2004.

Leclercq C., Hare J.M. Ventricular resynchronization: current state of the art. Circulation 109:296, 2004.

Mazgalev T.N., Ho S.Y., Anderson R.H. Anatomic-electrophysiological correlations concerning the pathways for atrioventricular conduction. Circulation 103:2660, 2001.

Page E., Fozzard H.A., Solaro J.R. Handbook of Physiology, sec 2: The Cardiovascular System, vol. 1: The Heart. New York: Oxford University Press, 2002.

Petrashevskaya N.N., Koch S.E., Bodi I., Schwartz A. Calcium cycling, historic overview and perspectives: role for autonomic nervous system regulation. J Mol Cell Cardiol 34:885, 2002.

Priori S.G. Inherited arrhythmogenic diseases: the complexity beyond monogenic disorders. Circ Res 94:140, 2004.

Roden D.M., Balser J.R., George A.L. Jr., Anderson M.E. Cardiac ion channels. Annu Rev Physiol 64:431, 2002.

Schram G., Pourrier M., Melnyk P., Nattel S. Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. Circ Res 90:939, 2002.

Surawicz B. Electrophysiologic Basis of ECG and Cardiac Arrhythmias. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.

Waldo A.L. Mechanisms of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 14 (12 Suppl):S267, 2003.

Yasuma F., Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? Chest 125:683, 2004.

ГЛАВА 11

Нормальная электрокардиограмма

Во время распространения возбуждения в миокарде сердце становится источником электрического тока, который проводится в окружающие ткани. Слабые токи проводятся также и на поверхность тела. Если поместить электроды на кожу в точках, расположенных по обе стороны от сердца, можно зарегистрировать разность потенциалов, связанную с проведением сердечного импульса, т.е. *электрокардиограмму*. Нормальная электрокардиограмма, соответствующая двум сердечным циклам, представлена на рис. 11–1.

Характеристика нормальной электрокардиограммы

Нормальная электрокардиограмма (рис. 11–1) состоит из зубца P, комплекса QRS и зубца T. Комплекс QRS, в свою очередь, состоит из отдельных зубцов Q, R и S.

Зубец P возникает при деполяризации предсердий, предшествующей их сокращению. Комплекс QRS связан с распространением волны деполяризации в миокарде желудочков, происходящим перед их сокращением. Таким образом, и зубец P, и зубцы комплекса QRS являются отражением процессов *деполяризации* в сердце.

Зубец T возникает после деполяризации, т.е. во время восстановления потенциала покоя кардиомиоцитов желудочков. Этот процесс продолжается от 0,25 до 0,35 сек после деполяризации. Таким образом, зубец T является отражением процессов *реполяризации* в миокарде желудочков.

Следовательно, зубцы электрокардиограммы характеризуют как деполяризацию, так и реполяризацию, происходящую в сердце (подробно см. главу 5). Однако различия между этими явлениями настолько важны для понимания электрокардиографии, что необходимо дать некоторые пояснения.

Волны деполяризации и волны реполяризации

На рис. 11–2 мы видим четыре стадии развития деполяризации и реполяризации в одиночном миокардиальном волокне. Вследствие деполяризации и инверсии мембранного потенциала отрицательно заряженная внутренняя поверхность мембраны становится положительно заряженной, а наружная поверхность — отрицательно заряженной.

На рис. 11–2A волна деполяризации (положительные заряды внутри и отрицательные заряды снаружи волокна обозначены красным цветом) распространяется слева направо. Начальная часть волокна уже деполяризована, а остальная часть волокна еще сохраняет потенциал покоя. Следовательно, левый электрод расположен вблизи волокна в отрицательно заряженной зоне, а правый — в положительно заряженной зоне. Справа на рисунке показано изменение разницы потенциа-

лов, зарегистрированное между двумя электродами. Обратите внимание, что в момент, когда волна деполяризации проходит половину межэлектродного расстояния, разность потенциалов между электродами достигает максимума.

На рис. 11–2Б деполяризация охватила все миокардиальное волокно. Кривая в правой части рисунка вернулась к исходному нулевому уровню, т.к. в это время оба электрода расположены в зоне одинаково отрицательного заряда. Таким образом, смещение кривой в положительную сторону от нулевого уровня представляет собой *волну деполяризации* и отражает скорость распространения *деполяризации* вдоль мембраны мышечного волокна.

На рис. 11–2В волна реполяризации (отрицательные заряды внутри и положительные заряды снаружи волокна обозначены черным цветом) распространяется слева направо. В это время левый электрод расположен в положительно заряженной зоне, а правый — в отрицательно заряженной зоне. Поскольку полярность электродов по сравнению с рис. 11–2А изменилась, мы наблюдаем смещение кривой в отрицательную сторону от нулевого уровня.

На рис. 11–2Г волокно миокарда полностью реполяризовано. Оба электрода расположены в зоне положительного заряда, разность потенциалов между ними отсутствует, поэтому кривая в правой части рисунка вернулась к исходному нулевому уровню. Таким образом, смещение кривой в отрицательную сторону представляет собой *волну реполяризации* и отражает скорость распространения *реполяризации* вдоль мембраны мышечного волокна.

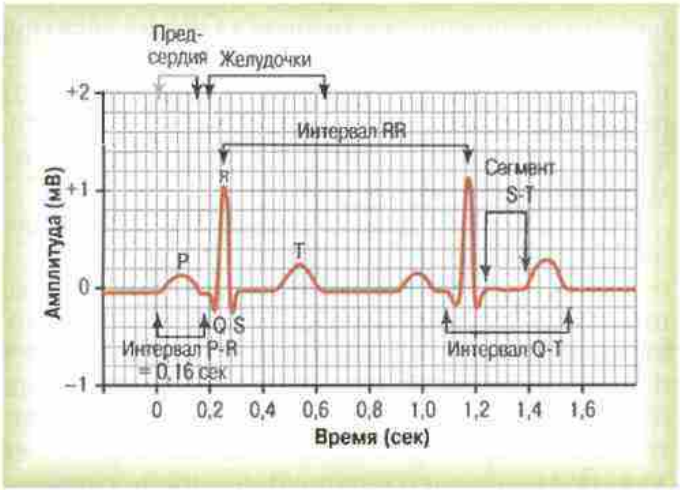


Рис. 11–1

Нормальная электрокардиограмма

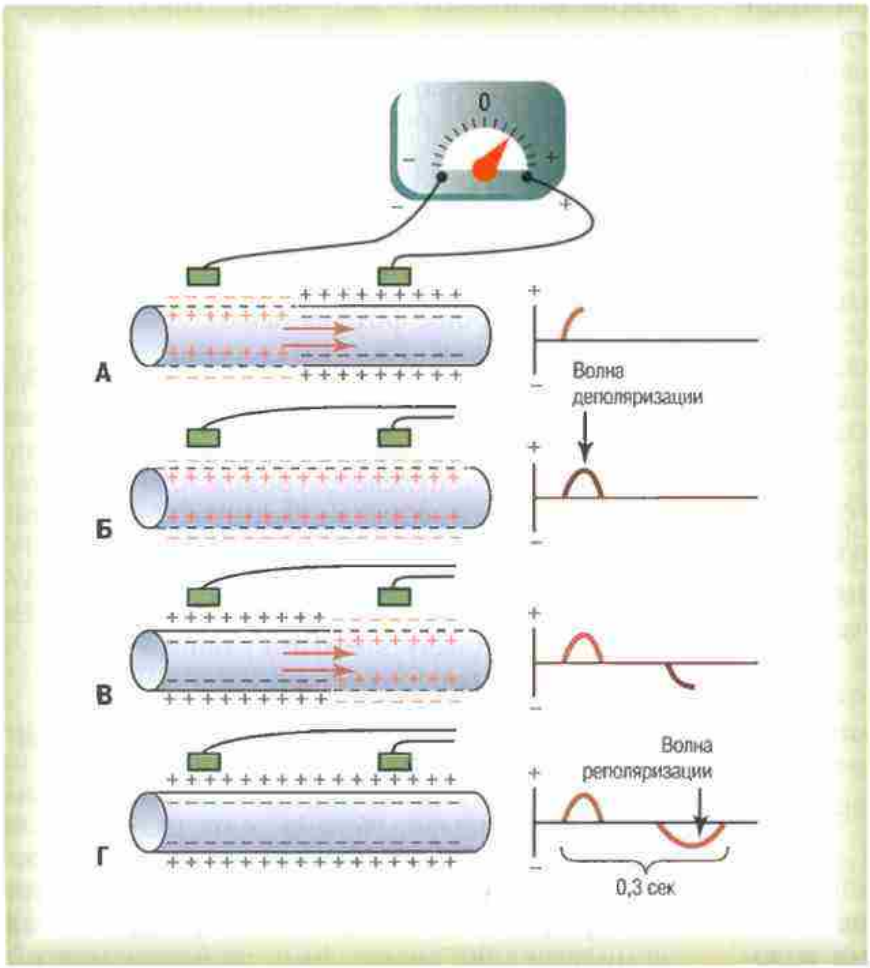


Рис. 11–2

Распространение волны деполяризации (**А** и **Б**) и волны реполяризации (**В** и **Г**) вдоль одиночного миокардиального волокна

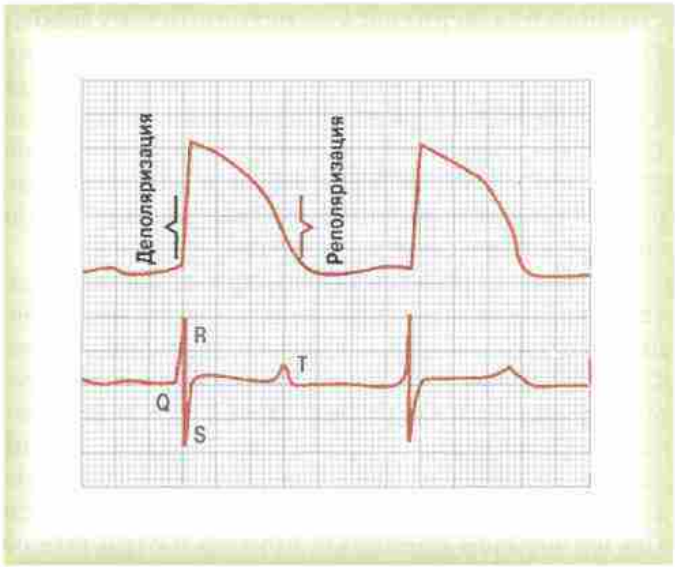


Рис. 11–3

Верхняя кривая: монофазный потенциал действия кардиомиоцита желудочков. За быстрой деполяризацией следует сначала медленная реполяризация (плато), а затем быстрая реполяризация

Связь между монофазным потенциалом действия кардиомиоцита желудочков и волнами QRS и Т-стандартной электрокардиограммы. Монофазный потенциал действия миокардиального волокна желудочков, изложенный в главе 10, обычно продолжается от 0,25 до 0,35 сек. В верхней части рис. 11–3 представлен такой потенциал, зарегистрированный с помощью микроэлектрода, введенного внутрь волокна. Скачок потенциала вызван *деполяризацией* мембраны, а возврат потенциала к исходному уровню вызван ее *реполяризацией.*

В нижней части рисунка показана электрокардиограмма, записанная одновременно с потенциалами действия в том же желудочке сердца. Обратите внимание, что комплекс QRS и монофазный потенциал действия начинаются одновременно, а зубец Т появляется в конце потенциала действия во время реполяризации. Особо отметьте, что *изменений потенциала на электрокардиограмме нет и при отсутствии деполяризации миокарда, и при полностью деполяризованном миокарде желудочков.* Только частичная поляризация или деполяризация миокарда становится причиной появления ионных токов, идущих от одного участка миокарда к другому. Именно это приводит к появлению электрических потенциалов на поверхности тела и формированию электрокардиограммы.

Связь между зубцами электрокардиограммы и сокращением предсердий и желудочков

Прежде чем начнется сокращение мышцы, должна произойти деполяризация мышечных волокон, которая запускает химические процессы взаимодействия сократительных белков. Обратимся вновь к рис. 11–1, на котором зубец Р появляется *в самом начале сокращения предсердий,* а комплекс зубцов QRS — *в начале сокращения желудочков.* Сокращение желудочков продолжается до тех пор, пока не закончится реполяризация кардиомиоцитов, т.е. до завершения зубца Т.

Реполяризация предсердий происходит через 0,15– 0,2 сек после окончания зубца Р. Она совпадает с появлением комплекса QRS на электрокардиограмме, поэтому предсердная волна реполяризации (или *предсердный зубец Т*) очень редко видна на электрокардиографической кривой. Обычно она полностью маскируется более мощным комплексом QRS.

Желудочковый зубец Т является нормальным элементом электрокардиограммы. Обычно в отдельных волокнах желудочков реполяризация начинается через 0,2 сек после начала деполяризации (т.е. начала комплекса QRS), но в большей части волокон — только через 0,35 сек. Следовательно, весь период реполяризации растягивается примерно на 0,15 сек, поэтому зубец Т в норме является довольно продолжительным, однако его амплитуда (вольтаж) по сравнению с комплексом QRS значительно меньше.

Калибровка амплитуды и длительности на электрокардиограмме

Запись электрокардиограммы производится на специальной калиброванной бумаге с вертикальными и горизонтальными линиями разметки. Линии разметки могут быть нанесены заранее (при использовании чернильнопишущих приборов) или же появляются в момент регистрации электрокардиограммы (при использовании приборов с фотозаписью).

Как показано на рис. 11–1, горизонтальные линии размечены таким образом, что 10 мм вверх или вниз от нулевого уровня соответствуют отклонению в 1 мВ (с положительным значением — вверх от нулевого уровня или с отрицательным значением — вниз от нулевого уровня).

Вертикальные линии являются калибровочными линиями времени. Каждые 25 мм соответствуют интервалу времени, равному 1 сек, 5 мм — интервалу времени, равному 0,2 сек, а 1 мм (самое маленькое деление) — 0,04 сек.

Нормальный вольтаж зубцов электрокардиограммы. Вольтаж зубцов электрокардиограммы зависит от способа наложения электродов на кожу, а также от того, насколько близко они находятся от сердца. Если один электрод расположен непосредственно над желудочками сердца, а другой электрод помещен вдали от сердца, вольтаж комплекса QRS может быть примерно 3–4 мВ.

Даже эта величина слишком мала по сравнению с величиной монофазного потенциала действия, который регистрируется на мембране мышечного волокна (110 мВ). Если же электрокардиограмма регистрируется с помощью электродов, расположенных на конечностях, то вольтаж комплекса QRS обычно равен 1–1,5 мВ (от вершины зубца R до основания зубца S); вольтаж зубца P — 0,1–0,3 мВ; вольтаж зубца T — 0,2–0,3 мВ.

Интервалы P-Q и P-R. Интервал между началом зубца P и началом комплекса QRS представляет собой промежуток времени от начала возбуждения предсердий до начала возбуждения желудочков. Этот период называют интервалом P-Q. В норме интервал P-Q составляет примерно 0,16 сек (нередко этот период называют интервалом P-R, потому что зубец Q часто отсутствует).

Интервал Q-T. Сокращение желудочков почти полностью совпадает с возбуждением, которое продолжается от начала зубца Q (или R, если зубец Q отсутствует) и до конца зубца T. Этот период времени называют интервалом Q-T, и он продолжается примерно 0,35 сек.

Определение частоты сердечных сокращений с помощью электрокардиограммы. С помощью электрокардиограммы можно легко рассчитать частоту сердечных сокращений. Для этого необходимо определить промежуток времени между двумя последующими комплексами QRS. Если этот промежуток времени равен 1 сек, частота сердечных сокращений составляет 60 уд/мин. У здорового взрослого человека интервал между двумя комплексами QRS равен примерно 0,83 сек. Следовательно, в этом случае частота сердечных сокращений окажется 60/0,83 или 72 уд/мин.

Методы регистрации электрокардиограммы

Ионные токи, возникающие в определенные фазы возбуждения, вызывают быстрые изменения электрических потенциалов и поляризации миокарда. Продолжительность этих изменений оказывается менее 0,01 сек. Следовательно, электрокардиографы должны регистрировать такие быстротекущие процессы.

Чернильнопишущие приборы

Современные клинические электрокардиографы оснащены компьютерными системами и дисплеем, однако до сих пор широко используют чернильнопишущие приборы. В этом случае запись электрокардиограммы производится на движущейся бумажной ленте с помощью писчика, заполненного чернилами. Писчик представляет собой тонкую трубочку, один конец которой связан с чернильницей, а другой (свободный) конец совершает быстрые движения под управлением якоря электромагнитного гальванометра. На гальванометр подаются многократно усиленные электрические сигналы от электродов, расположенных на поверхности тела пациента.

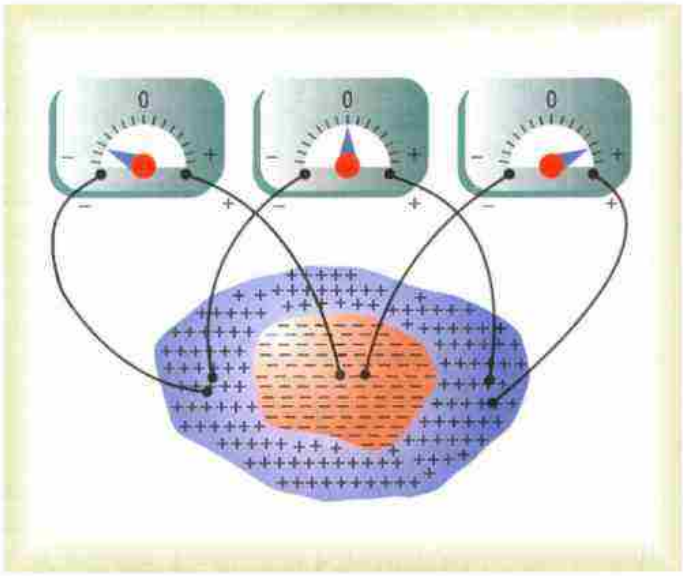


Рис. 11–4

Регистрация потенциалов, возникших на поверхности миокарда, деполяризованного в центральной части

В некоторых электрокардиографах осуществляется тепловая запись электрокардиограммы, не требующая чернил. В этих приборах писчик нагревается под действием электрического тока и оставляет черный след на специальной бумаге. В электрокардиографах другого типа бумага становится черной, когда электрический ток от кончика пера проходит через бумагу к электроду, расположенному под ней. При этом на бумаге остается черная линия в том месте, где ее касался писчик.

Распространение электрического тока вокруг сердца во время сердечного цикла

Регистрация электрических потенциалов от частично деполяризованного миокардиального синцития

На рис. 11–4 показан фрагмент миокардиального синцития, центральная часть которого возбуждена в результате стимуляции. (Ионные механизмы возбуждения подробно изложены в

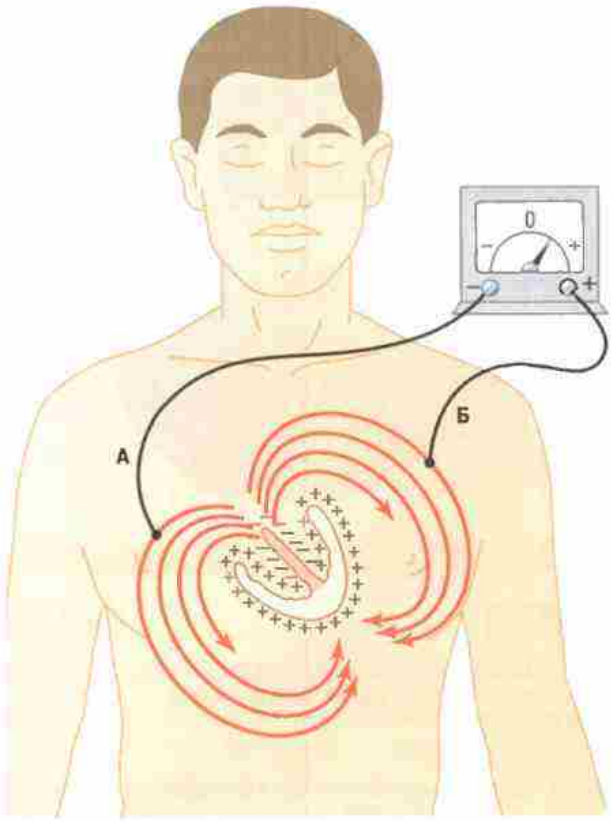


Рис. 11–5

Распространение электрического тока в грудной клетке вокруг сердца

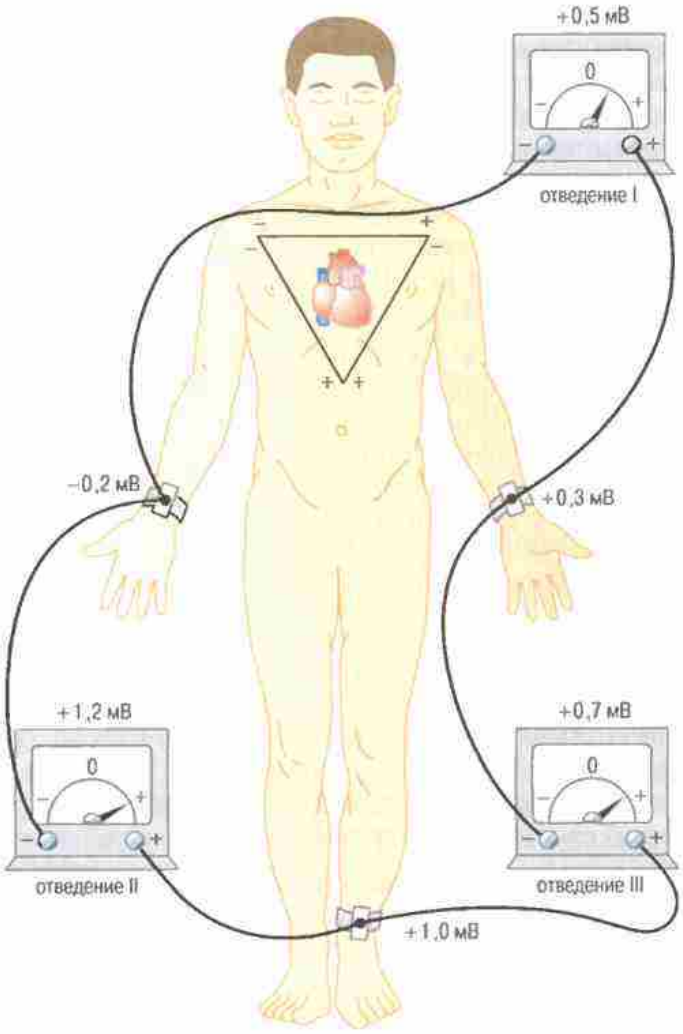


Рис. 11–6

Общая схема наложения электродов для регистрации стандартных отведений электрокардиограммы. Треугольник Эйнтховена (проекция на грудную клетку)

главе 5.) Перед стимуляцией наружная поверхность клеточных мембран всех кардиомиоцитов была заряжена положительно, а внутренняя — отрицательно. Как только под действием стимула началась деполяризация клеточных мембран, ионные токи вызвали появление отрицательных зарядов на наружной поверхности мокардиальных волокон, как показано на рис. 11–4 знаками «минус». Остальная, невозбужденная поверхность миокарда отмечена знаками «плюс». *В правой части рисунка* видим, что измерительный прибор, отрицательный вход которого связан с возбужденной областью миокарда («минус»), а положительный вход — с невозбужденной («плюс»), зафиксировал отклонение в положительную сторону.

На рис. 11–4 представлены также два других варианта расположения электродов и регистрации разности потенциалов измерительным прибором. *Внимательно изучите их и дайте объяснение самостоятельно.* Поскольку возбуждение быстро распространяется по миокарду во всех направлениях, разность потенциалов, показанная на рис. 11–4, существует только несколько тысячных долей секунды. Следовательно, произвести точное измерение величины этой разности потенциалов может только высокочувствительный малоинерционный прибор.

Распространение электрических токов в грудной клетке вокруг сердца

На рис. 11–5 показан миокард желудочков, расположенный в грудной клетке. Даже легкие, почти полностью наполненные воздухом, проводят электричество с поразительной легкостью, а жидкости и ткани, окружающие сердце, отличаются еще большей проводимостью. Следовательно, сердце расположено в электропроводящей среде. Когда одна часть миокарда желудочков деполяризуется и становится электроотрицательной по сравнению с другой частью, электрический ток направляется по концентрическим силовым линиям, отмеченным на рисунке красным цветом.

Из материалов главы 10, где изложена система Пуркинье, следует, что сердечный импульс появляется, прежде всего, в межжелудочковой

перегородке и быстро распространяется к внутренней поверхности желудочков. На рис. 11–5 возбуждение межжелудочковой перегородки показано красным цветом и отмечено знаками «минус». Итак, отрицательные заряды появляются на поверхности внутренних структур желудочков, в то время как стенка желудочков, куда возбуждение еще не распространилось, остается электроположительной. Если алгебраически усреднить все силовые линии, отмеченные на рисунке красными стрелками, то окажется, что электрический ток направлен *от основания сердца* («минус») *к верхушке сердца* («плюс»).

Бóльшую часть остального периода деполяризации, пока возбуждение распространяется от эндокардиальной поверхности миокарда к эпикардиальной, сохраняется то же направление тока. Затем перед самым завершением деполяризации желудочков направление тока меняется на противоположное: от верхушки сердца к основанию. Дело в том, что в последнюю очередь возбуждаются те части стенки желудочков, которые расположены вблизи основания сердца.

Итак, в норме электрические токи, возникающие при возбуждении желудочков, бóльшую часть всего периода деполяризации направлены от отрицательно заряженного основания сердца к положительно заряженной верхушке сердца, за исключением самых последних 0,01 сек. И если электроды на поверхности тела размещены так, как показано на рис. 11–5, то электрод, расположенный ближе к основанию сердца, будет отрицательным, электрод, расположенный ближе к верхушке сердца, будет положительным, и измерительный прибор зафиксирует на электрокардиограмме положительный зубец.

Электрокардиографические отведения

Три двуполюсных отведения от конечностей

На рис. 11–6 показана электрическая связь между конечностями пациента и электрокардиографом, необходимая для регистрации так называемых *стандартных двуполюсных отведений от конечностей*. Термин «двуполюсное отведение» означает, что электрокардиограмма регистрируется с помощью двух электродов, расположенных по обе стороны от сердца, например на конечностях. Следовательно, отведением не может быть один-единственный электрод и провод, соединяющий его с электрокардиографом. Отведением является сочетание двух электродов, провода от которых идут к прибору. В этом случае образуется полный замкнутый контур, включающий тело пациента и электрокардиограф. На рис. 11–6 в каждом отведении представлен простой электроизмерительный прибор, хотя на самом деле электрокардиограф является высокочувствительным аппаратом, снабженным лентопротяжным механизмом.

Стандартное отведение I. Для регистрации стандартного отведения I *отрицательный вход электрокардиографа соединен с правой рукой, а положительный вход — с левой рукой.* Таким образом, когда точка прикрепления правой руки к грудной клетке становится электроотрицательной по сравнению с точкой прикрепления левой руки, электрокардиограф регистрирует отклонение в положительную сторону, т.е. выше нулевой (изоэлектрической) линии. И наоборот, когда точка прикрепления правой руки к грудной клетке становится электроположительной по сравнению с точкой прикрепления левой руки, электрокардиограф регистрирует отклонение в отрицательную сторону, т.е. ниже нулевой линии.

Стандартное отведение II. Для регистрации стандартного отведения II *отрицательный вход электрокардиографа соединен с правой рукой, а положительный вход — с левой ногой.* Следовательно, когда правая рука оказывается электроотрицательной по сравнению с левой ногой, электрокардиограф регистрирует положительное отклонение от нулевой линии.

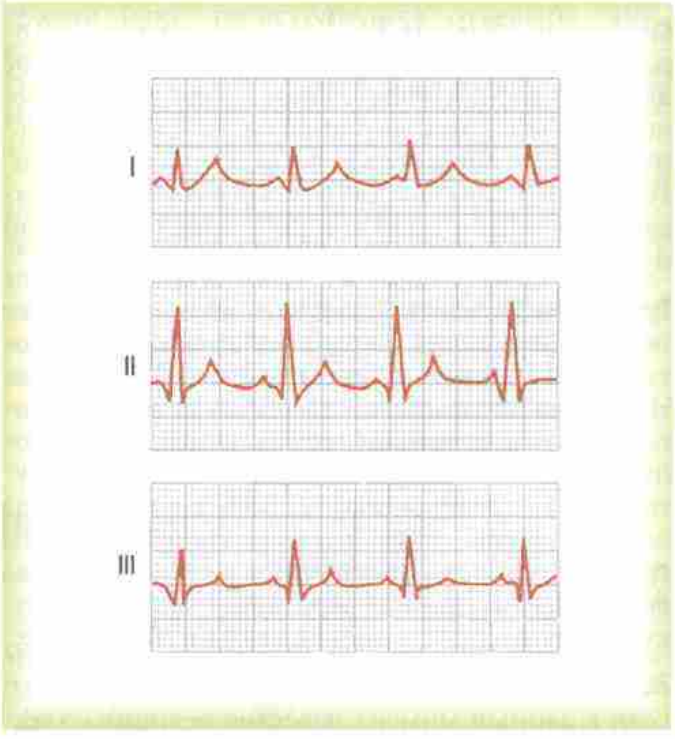


Рис. 11–7

Запись нормальной электрокардиограммы в трех стандартных отведениях

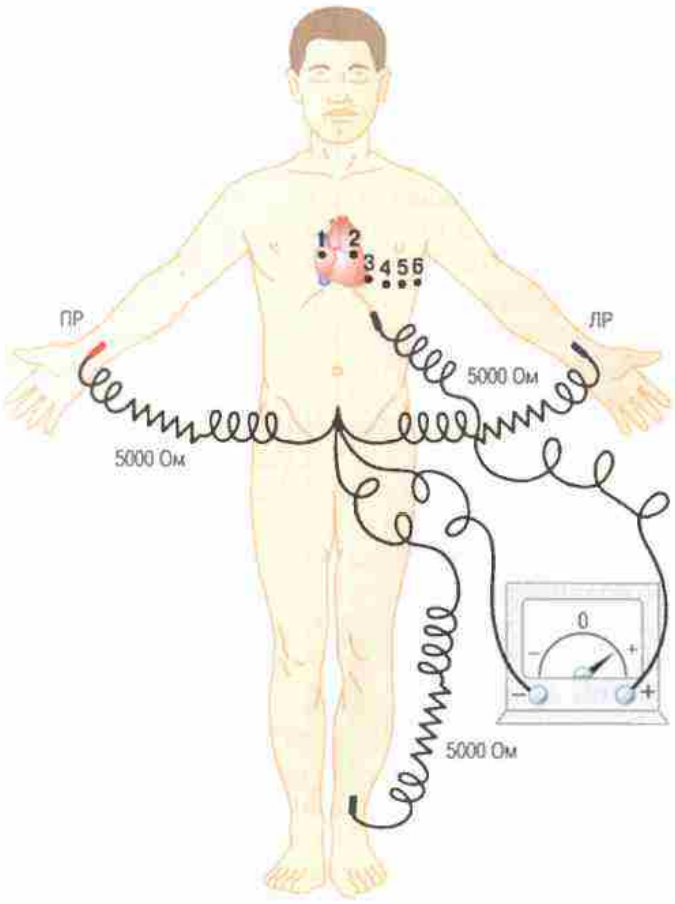


Рис. 11–8

Схема регистрации грудных отведений электрокардиограммы. ЛР – левая рука, ПР – правая рука

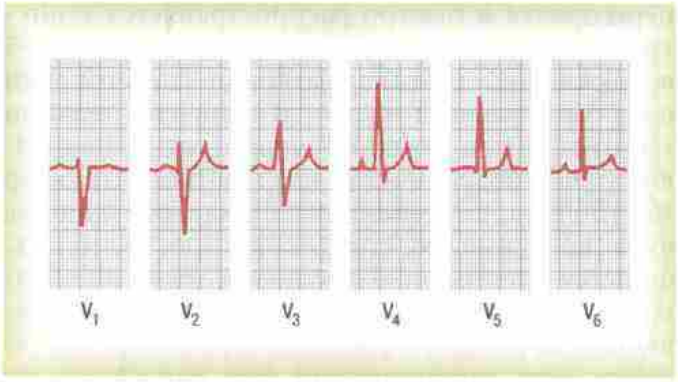


Рис. 11–9

Запись нормальной электрокардиограммы в шести стандартных грудных отведениях

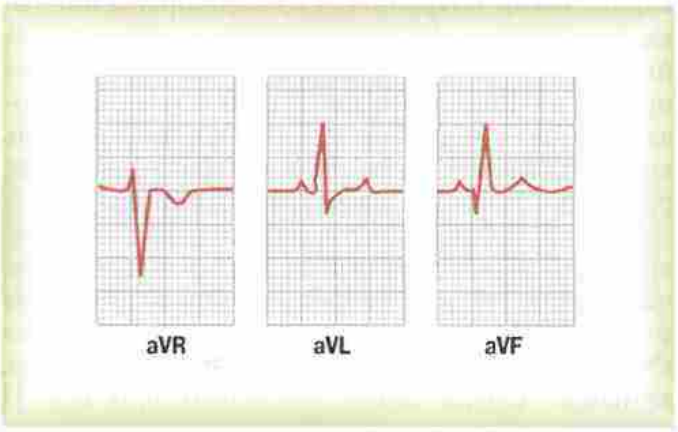


Рис. 11–10

Запись нормальной электрокардиограммы в трех усиленных однополюсных отведениях от конечностей

Стандартное отведение III. Для регистрации стандартного отведения III *отрицательный вход электрокардиографа соединен с левой рукой, а положительный вход — с левой ногой.* Следовательно, электрокардиограф регистрирует положительное отклонение, если левая рука оказывается электроотрицательной по сравнению с левой ногой.

Треугольник Эйнтховена. На рис. 11–6 вокруг местоположения сердца изображен треугольник, который называют *треугольником Эйнтховена.* Эта схема показывает, что обе руки и левая нога образуют вершины треугольника, окружающего сердце. Две вершины в верхней части треугольника представляют собой точки, откуда электрические токи по электропроводящим средам организма распространяются к верхним конечностям. Нижняя вершина — это точка, откуда идет распространение токов к левой ноге.

Закон Эйнтховена. Закон Эйнтховена гласит: если в данный момент известна величина электрических потенциалов в двух стандартных отведениях из трех, то величину потенциалов третьего отведения можно определить математически, путем простого сложения первых двух. (При сложении необходимо учитывать знаки «плюс» и «минус».)

Например, предположим, что в данный момент потенциал правой руки –0,2 мВ (*отрицательный*), потенциал левой руки +0,3 мВ (*положительный*), а потенциал левой ноги +1,0 мВ (*положительный*), как показано на рис. 11–6. Учитывая показания измерительных приборов, можно видеть, что в отведении I в данный момент регистрируется положительный потенциал +0,5 мВ, т.к. это и есть разница между –0,2 мВ правой руки и +0,3 мВ левой руки. В отведении III регистрируется положительный потенциал +0,7 мВ, а во отведении II — положительный потенциал +1,2 мВ, т.к. это и есть моментная разность потенциалов между соответствующими парами конечностей.

Обратите внимание, что *сумма потенциалов отведений I и III равна величине потенциала, зарегистрированного в отведении II* (т.е. 0,5 плюс 0,7 равно 1,2). Этот математический принцип, названный законом Эйнтховена, справедлив в любой данный момент регистрации трех стан-

дартных двуполюсных отведений электрокардиограммы.

Нормальная электрокардиограмма, записанная в трех стандартных отведениях. На рис. 11–7 представлены электрокардиографические кривые, записанные в стандартных отведениях I, II и III от конечностей. Все три электрокардиограммы похожи друг на друга. На каждой кривой имеются положительные зубцы P и T. Бóльшая часть комплекса QRS на всех кривых также положительна.

Анализ трех электрокардиограмм с тщательным измерением всех зубцов и учетом полярности отведений доказывает справедливость закона Эйнтховена. Действительно, в каждый данный момент времени сумма потенциалов отведений I и III равна величине потенциала, зарегистрированного в отведении II.

Поскольку электрокардиограммы, записанные в двуполюсных стандартных отведениях, похожи друг на друга, не имеет значения, какое из отведений используется для диагностики сердечных аритмий. Такая диагностика базируется на оценке временны́х интервалов между различными зубцами электрокардиографической кривой в течение сердечного цикла. Однако для выявления повреждений миокарда предсердий, желудочков или проводящей системы Пуркинье это имеет огромное значение. Дело в том, что *нарушения функций сократительного миокарда* или *проводящей системы* вызывают резкие изменения картины электрокардиограммы в одних отведениях и никак не отражаются на других (подробно см. главы 12 и 13).

Грудные (прекордиальные) отведения

Нередко электрокардиограмму регистрируют с помощью электрода, помещенного на переднюю поверхность грудной клетки непосредственно над сердцем в одной из точек, показанных на рис. 11–8. Этот электрод связан с положительным входом электрокардиографа. Второй (отрицательный) электрод, который называют *индифферентным*, через дополнительное электрическое сопротивление связан с правой рукой, левой рукой и левой ногой одновременно (как изображено на рис. 11–8). Обычно регистрируют 6 грудных отведений, одно за другим. При этом грудной электрод последовательно перемещается в каждую из шести точек, обозначенных на схеме. Эти отведения известны, как V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 и V_6.

На рис. 11–9 представлена запись грудных отведений электрокардиограммы здорового сердца. Поскольку сердце расположено вблизи грудной стенки, в каждом грудном отведении регистрируется электрический потенциал участка миокарда, расположенного непосредственно под электродом. Малейшие изменения состояния сердца, особенно передней стенки желудочков, отчетливо проявляются в соответствующих отдельных грудных отведениях электрокардиограммы.

В отведениях V_1 и V_2 комплекс QRS нормального сердца главным образом отрицательный. Как показано на рис. 11–8, грудной электрод в этих отведениях расположен ближе к основанию сердца, чем к верхушке, а миокард основания желудочков остается электроотрицательным бóльшую часть периода деполяризации. Наоборот, комплекс QRS в отведениях V_4, V_5 и V_6, как правило, положительный. Грудной электрод в этих отведениях расположен ближе к верхушке сердца, чем к основанию, а миокард в области верхушки остается электроположительным бóльшую часть периода деполяризации.

Усиленные однополюсные отведения от конечностей

Другая широко распространенная система отведений представляет собой *усиленные однополюсные отведения от конечностей.* В этих отведениях две конечности через дополнительное электрическое сопротивление соединены с отрицательным входом электрокардиографа, а электрод, расположенный на третьей конечности, связан с положительным входом.

Если положительный электрод находится на правой руке, регистрируется отведение aVR, если электрод находится на левой руке, регистрируется отведение aVL, если же электрод находится на левой ноге, регистрируется отведение aVF.

На рис. 11–10 приведена запись нормальной электрокардиограммы в трех усиленных отведениях от конечностей. Она похожа на запись электрокардиограммы в стандартных отведениях, и только в отведении aVR зубцы на кривой электрокардиограммы в основном отрицательные. (Почему это так? Внимательно оцените полярность электродов данного отведения и объясните это явление самостоятельно.)

Литература

Al-Khatib S.M., LaPointe N.M., Kramer J.M., Califf R.M. What clinicians should know about the QT interval. JAMA 289:2120, 2003.

Armoundas A.A., Tomaselli G.F., Esperer H.D. Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans. J Am Coll Cardiol 40:207, 2002.

Bigi R., Cortigiani L., Desideri A. Exercise electrocardiography after acute coronary syndromes: still the first testing modality? Clin Cardiol 8:390, 2003.

Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P. et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline update for the clinical appli-

cation of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). J Am Soc Echocardiogr 16:1091, 2003.
Cohn P.F., Fox K.M., Daly C. Silent myocardial ischemia. Circulation 108:1263, 2003.
Falk R.H. Atrial fibrillation. N Engl J Med 344:1067, 2001.
Frenneaux M.P. Assessing the risk of sudden cardiac death in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. Heart 90:570, 2004.
Greenland P., Gaziano J.M. Clinical practice: selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. N Engl J Med 349:465, 2003.
Hurst J.W. Current status of clinical electrocardiography with suggestions for the improvement of the interpretive process. Am J Cardiol 92:1072, 2003.
Jalife J. Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance. Annu Rev Physiol 62:25, 2000.
Lee T.H., Boucher C.A. Clinical practice: noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. N Engl J Med 344:1840, 2001.
Lehmann M.H., Morady F. QT interval: metric for cardiac prognosis? Am J Med 115:732, 2003.
Levy S. Pharmacologic management of atrial fibrillation: current therapeutic strategies. Am Heart J 141(2 Suppl):S15, 2001.
Marban E. The surprising role of vascular K(ATP) channels in vasospastic angina. J Clin Invest 110:153, 2002.
Maron B.J. Sudden death in young athletes. N Engl J Med 349:1064, 2003.
Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. Nature 415:219, 2002.
Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 350:1013, 2004.
Swynghedauw B., Baillard C., Milliez P. The long QT interval is not only inherited but is also linked to cardiac hypertrophy. J Mol Med 81:336, 2003.
Topol E.J. A guide to therapeutic decision-making in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 41(4 Suppl S):S123, 2003.
Wang K., Asinger R.W., Marriott H.J. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. N Engl J Med 349:2128, 2003.
Yan G.X., Lankipalli R.S., Burke J.F. et al. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance. J Am Coll Cardiol 42:401, 2003.
Zimetbaum P.J., Josephson M.E. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. N Engl J Med 348:933, 2003.
Zipes D.P., Jalife J. Cardiac Electrophysiology, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999.

ГЛАВА 12

Электрокардиограмма при нарушениях функций сердечной мышцы и коронарных сосудов. Векторный анализ

Из главы 10 о проведении возбуждения по сердцу очевидно, что любое изменение направления и скорости проведения электрических потенциалов в сердечной мышце (и в тканях, окружающих сердце) приводит к изменению картины электрокардиографической кривой, поэтому анализ электрокардиограммы, записанной в различных отведениях, имеет важное значение в диагностике почти всех нарушений деятельности сердца.

Принцип векторного анализа электрокардиограммы

Применение вектора для изображения электрических потенциалов

Чтобы понять, каким образом нарушения сердечной деятельности отражаются на электрокардиографической кривой, мы должны познакомиться с понятиями *вектор* и *векторный анализ* применительно к электрическим потенциалам сердца и окружающих тканей.

В главе 11 мы не раз подчеркивали, что электрические токи распространяются в сердце в определенном направлении в каждый момент сердечного цикла. Вектор представляет собой стрелку, которая характеризует величину и направление разности электрических потенциалов. Стрелка всегда направлена от минуса к плюсу, т.е. *в положительную сторону*. Кроме того, принято изображать длину стрелки *пропорционально величине разности потенциалов*.

Результирующий вектор сердца в каждый данный момент. На рис. 12–1 выделена красным цветом и отмечена знаками «минус» деполяризация межжелудочковой перегородки и миокарда желудочков, расположенного под эндокардом в области верхушки сердца. В этот момент электрические токи, идущие от возбужденных внутренних структур желудочков к невозбужденным наружным, обозначены на схеме длинными красными стрелками. Красными стрелками показаны токи, идущие внутри сердечных камер непосредственно от электроотрицательных к электроположительным участкам миокарда. В целом токи, идущие вниз от основания желудочков к верхушке сердца, оказываются более мощными, чем токи, идущие в обратном направлении. Следовательно, суммарный вектор, отражающий разность потенциалов в данный момент, направлен от основания к верхушке сердца. Его называют *средним моментным вектором*. На схеме средний моментный вектор обозначен длинной *черной* стрелкой, проходящей через центр желудочков в направлении от основания к верхушке сердца. Поскольку

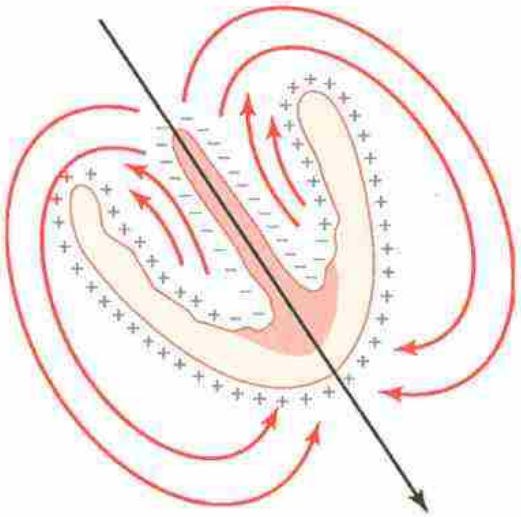


Рис. 12–1

Средний вектор частично деполяризованных желудочков

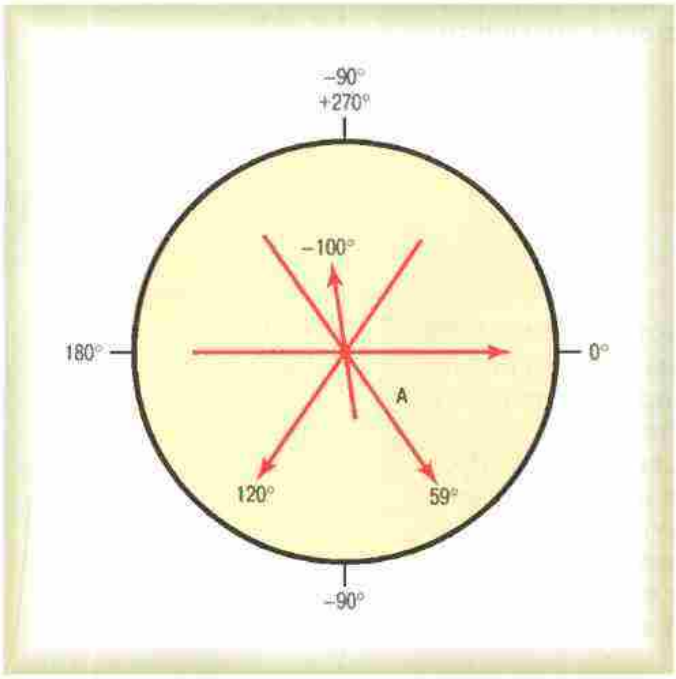


Рис. 12–2

Векторы, представляющие потенциалы нескольких разных сердец (направление осей выражено в градусах для каждого сердца)

суммарные токи имеют большую величину, а разность потенциалов велика — изображен вектор большой длины.

Направление вектора обозначается в угловых градусах

Если вектор расположен строго горизонтально и указывает налево, его направление соответствует 0° (как показано на рис. 12–2). От этой нулевой точки по часовой стрелке и начинается

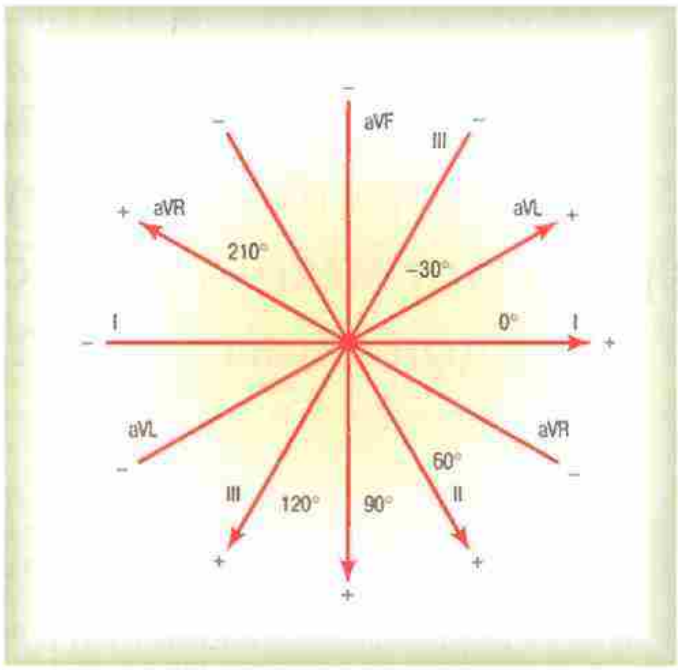


Рис. 12–3

Оси трех стандартных (двуполюсных) и трех усиленных (однополюсных) отведений от конечностей

шкала отсчета. Так, если вектор расположен перпендикулярно вниз, его направление соответствует +90°. Если вектор расположен горизонтально и указывает направо, его направление соответствует +180°. Если вектор расположен перпендикулярно вверх, его направление соответствует –90° (или +270°).

Усредненное направление вектора во время распространения волны деполяризации по миокарду желудочков называют *средним QRS-вектором*. В норме его направление равно примерно +59°, как показано на рис. 12–2, где изображен вектор А, проходящий через центр окружности под углом +59°. Это значит, что бóльшую часть времени распространения деполяризации верхушка сердца остается электроположительной по отношению к основанию желудочков.

Оси стандартных двуполюсных отведений и усиленных однополюсных отведений от конечностей

В главе 11 приведены три стандартных двуполюсных отведения электрокардиограммы, а также три усиленных однополюсных отведения от конечностей. Каждое отведение представляет собой пару электродов, размещенных на поверхности тела по обе стороны от сердца. Линию, связывающую пару электродов и направленную от отрицательного электрода к положительному, называют *осью отведения*. Отведение I регистрируется от электродов, расположенных на

двух верхних конечностях. Поскольку электроды расположены в горизонтальном направлении и положительный электрод находится слева, ось отведения I соответствует 0°.

Во время регистрации отведения II электроды расположены на правой руке и левой ноге. Следовательно, ось отведения проходит сверху вниз и справа налево, что соответствует примерно +60°.

Простейший анализ показывает, что ось отведения III соответствует +120°; ось отведения aVR +210°; ось отведения aVF +90°; и наконец, ось отведения aVL соответствует –30°. Направление осей всех отведений от конечностей показано на рис. 12–3 в виде так называемой объединенной *шестиосевой системы координат.* Полярность электродов на схеме обозначена знаками «плюс» и «минус». *Необходимо выучить направление осей и их полярность, особенно для стандартных отведений, чтобы понять материал, изложенный в этой главе далее.*

Векторный анализ потенциалов, зарегистрированных в различных отведениях

Итак, во-первых, электрические потенциалы сердца характеризуются величиной и направлением результирующего вектора в каждый данный момент сердечного цикла; во-вторых, направление и полярность осей электрокардиографических отведений можно использовать для определения моментного потенциала, который будет зарегистрирован в каждом отведении.

На рис. 12–4 изображен частично деполяризованный миокард желудочков. Вектор А является моментным результирующим вектором. В данном случае направление вектора равно +55°, а величина потенциала в соответствии с длиной вектора составляет 2 мВ. На графике в нижней части рисунка вектор А показан относительно оси отведения I (направление оси 0°). Чтобы определить, какую величину будет иметь вектор А на кривой электрокардиограммы в отведении I, необходимо провести перпендикуляр от конца вектора А на ось отведения I и получить проекцию вектора на ось отведения. *Проекция вектора,* показанная на схеме в виде стрелки В, направлена к положительному полюсу оси отведения I. Следовательно, на кривой электрокардиограммы возникнет отклонение в поло-

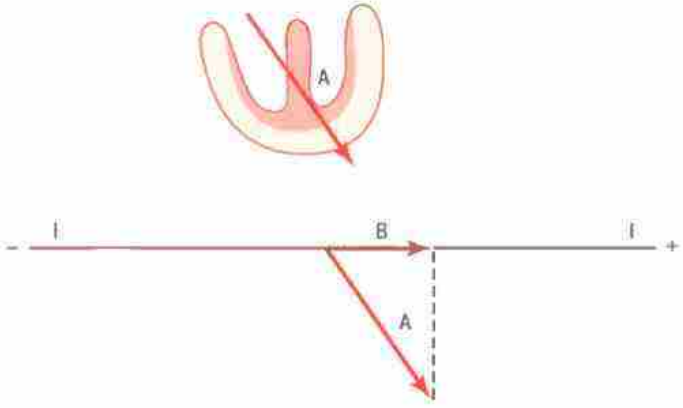


Рис. 12–4

Моментный вектор желудочков (А) и его проекция (В) на ось стандартного отведения I

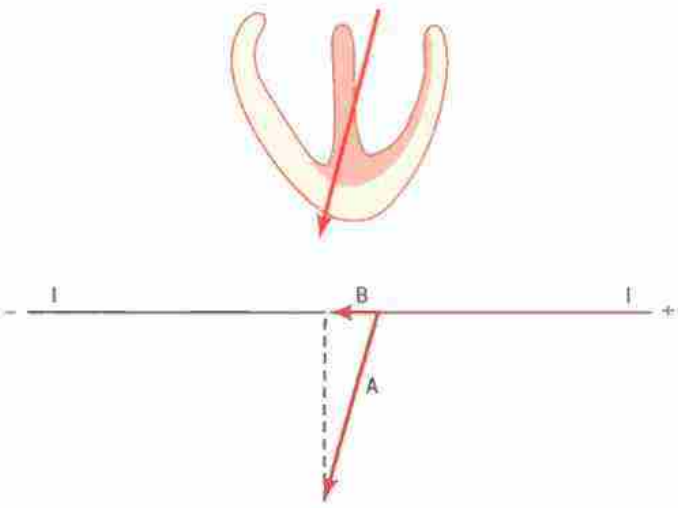


Рис. 12–5

Моментный вектор желудочков (А) и его проекция (В) на ось стандартного отведения I

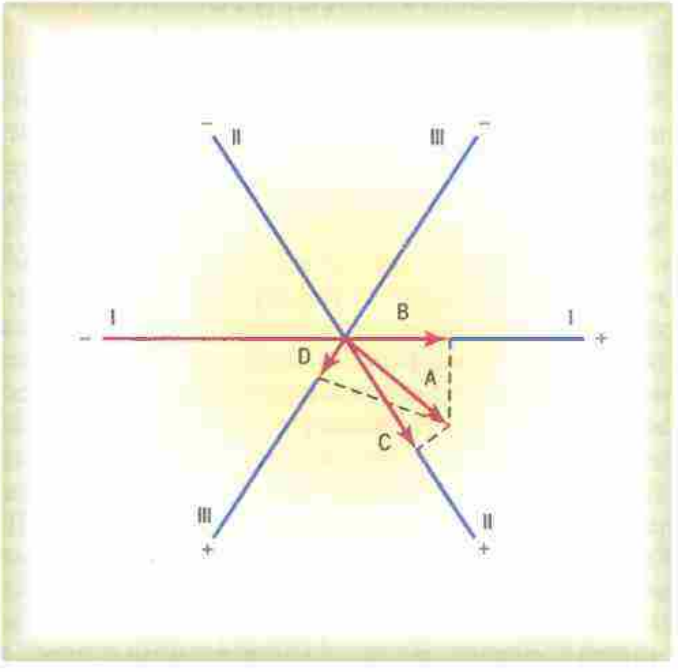


Рис. 12–6

Моментный вектор желудочков (А) и его проекция на ось отведения I (В), отведения II (С) и отведения III (D)

жительную сторону, а величина его будет равна В/А = 2 мВ, т.е. около 1 мВ.

На рис. 12–5 представлен другой пример векторного анализа. В этом случае деполяризация левых отделов сердца происходит гораздо быстрее, чем деполяризация правых отделов, поэтому моментный вектор А имеет другое направление, а именно +100°, в то время как величина потенциала равна также 2 мВ. Опустив перпендикуляр от конца вектора А на ось отведения I, получаем проекцию вектора на оси отведения. Проекция вектора, обозначенная стрелкой В, имеет малую длину и направлена к отрицательному полюсу оси отведения. Следовательно, в этом случае на кривой электрокардиограммы возникнет отклонение в отрицательную сторону (т.е. вниз от нулевой линии), а величина его будет примерно –0,3 мВ. Обратите внимание, что *проекция вектора, направленного почти перпендикулярно оси отведения, очень мала, и амплитуда отклонения на кривой электрокардиограммы очень низкая.* С другой стороны, *если направление вектора почти совпадает с направлением оси отведения, длина проекции на оси отведения (и вольтаж отклонения на кривой) приближаются к максимальной величине.*

Векторный анализ потенциалов в трех стандартных биполярных отведениях. На рис. 12–6 вектор А отражает моментный электрический потенциал частично деполяризованной сердечной мышцы. Чтобы оценить величину моментного потенциала, зарегистрированного в каждом из трех стандартных отведений, опустим перпендикуляры от вершины вектора А на оси отведений I, II и III (как показано на схеме пунктирными линиями). Проекция вектора В дает представление о величине потенциала, зарегистрированного в отведении I; проекция С дает представление о величине потенциала, зарегистрированного в отведении II; проекция D дает представление о величине потенциала, зарегистрированного в отведении III. Во всех отведениях это отклонение положительное (т.е. вверх от нулевой линии), т.к. все проекции векторов направлены к положительному полюсу осей отведения. В отведении I величина отклонения (вектор В) составляет примерно половину от реальной величины потенциала сердца (вектора А); в отведении II величина отклонения (вектор С) почти равна реальному потенциалу сердца; в отведении III (вектор D) — составляет примерно 1/3 реальной величины.

Аналогичный анализ можно провести для оценки потенциалов, зарегистрированных в усиленных (однополюсных) отведениях от конечностей. Для этого на рис. 12–6 оси стандартных отведений надо поменять на оси усиленных отведений (см. рис. 12–3).

Векторный анализ нормальной электрокардиограммы

Векторы, которые последовательно формируются в процессе деполяризации желудочков. Комплекс QRS

Когда сердечный импульс по атриовентрикулярному пучку проходит к желудочкам, левая часть межжелудочковой перегородки становится первым участком миокарда, который деполяризуется. Затем деполяризация быстро распространяется и на правую часть перегородки (как показано на рис. 12–7А). После этого деполяризация распространяется вдоль эндокардиальной поверхности стенки обоих желудочков (рис. 12–7Б и В). И наконец, деполяризация распространяется к наружной поверхности желудочков (рис. 12–7В, Г и Д).

Для каждой стадии этого процесса на рис. 12–7 (от А до Д) моментный результирующий вектор показан красной стрелкой на схематическом изображении желудочков. Проведен векторный анализ (методом, изложенным ранее) для оценки вольтажа тех отклонений, которые регистрируются в трех стандартных отведениях в каждый момент времени. В правой части каждого фрагмента рис. 12–7 показано формирование комплекса в каждом отведении электрокардиограммы. *Помните, что положительный вектор регистрируется на электрокардиограмме как отклонение вверх от нулевой линии, а отрицательный — как отклонение вниз от нулевой линии.*

Прежде чем продолжить векторный анализ, очень важно понять последовательность формирования моментных векторов в нормальном сердце, представленную на рис. 12–7.

На рис. 12–7А показано начало деполяризации желудочков и формирование начального моментного вектора через 0,01 сек после начала деполяризации. В это время вектор короткий, т.к. деполяризована только часть межжелудочковой перегородки. Следовательно, регистрируется небольшое отклонение во всех трех отведениях (в правой части рисунка). Величина отклонения в отведении II больше, чем в отведениях I и III, потому что направление вектора почти совпадает с направлением оси отведения II.

На рис. 12–7Б показано формирование моментного вектора сердца через 0,02 сек после начала деполяризации желудочков. Вектор длинный, т.к. значительная масса миокарда деполяризована. Следовательно, вольтаж отклонения во всех трех отведениях увеличился.

На рис. 12–7В показано формирование моментного вектора сердца через 0,035 сек после

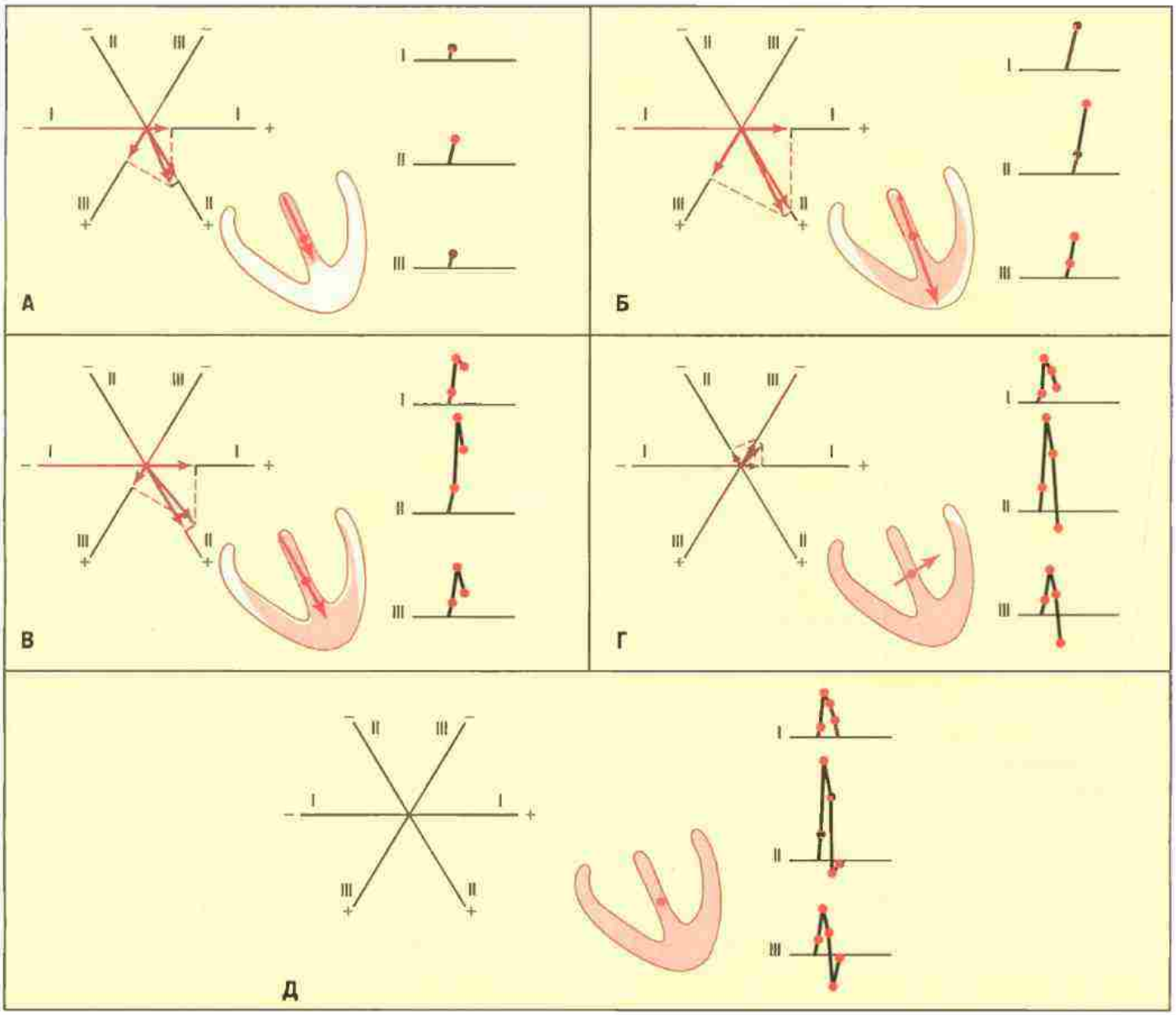


Рис. 12–7

Темноокрашенные области желудочков деполяризованы (–); светлоокрашенные области поляризованы в состоянии покоя (+). Желудочковый вектор и комплекс QRS: через 0,01 сек после начала деполяризации желудочков (**А**); через 0,02 сек после начала деполяризации (**Б**); через 0,035 сек после начала деполяризации (**В**); через 0,05 сек после начала деполяризации (**Г**); через 0,06 сек после начала деполяризации, когда деполяризация полностью завершена (**Д**)

начала деполяризации желудочков. Вектор стал короче, следовательно, вольтаж отклонения во всех трех отведениях уменьшился. Дело в том, что наружная поверхность желудочков в области верхушки стала электроотрицательной, а положительных зарядов на эпикардиальной поверхности сердца стало значительно меньше. Кроме того, вектор начал смещаться влево, т.к. деполяризация левого желудочка протекает медленнее, чем правого. В связи с этим вольтаж отклонения в отведении I увеличился по сравнению с отведением III.

На рис. 12–7Г через 0,05 сек после начала деполяризации желудочков вектор сердца короткий и направлен к основанию левого желудочка. В это время только небольшая часть миокарда осталась электроположительной. Поскольку вектор изменил направление, в отведениях II и III регистрируется отрицательное отклонение (т.е. вниз от нулевой линии), а в отведении I — все еще положительное.

На рис. 12–7Д через 0,06 сек после начала деполяризации желудочков вся масса миокарда деполяризована, электрические токи в сердце и окружающих тканях отсутствуют. При этом вектор сердца равен нулю; на электрокардиограмме регистрируется нулевая линия.

Итак, комплекс QRS в трех стандартных биполярных отведениях приобретает законченный вид.

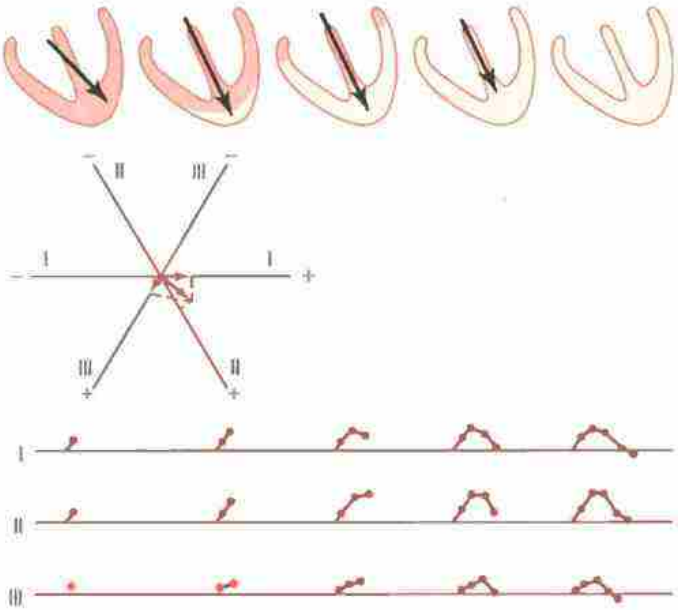


Рис. 12–8

Формирование зубца Т во время реполяризации желудочков. Векторный анализ начальной стадии реполяризации. Полный период от начала зубца Т до его конца примерно 0,15 сек

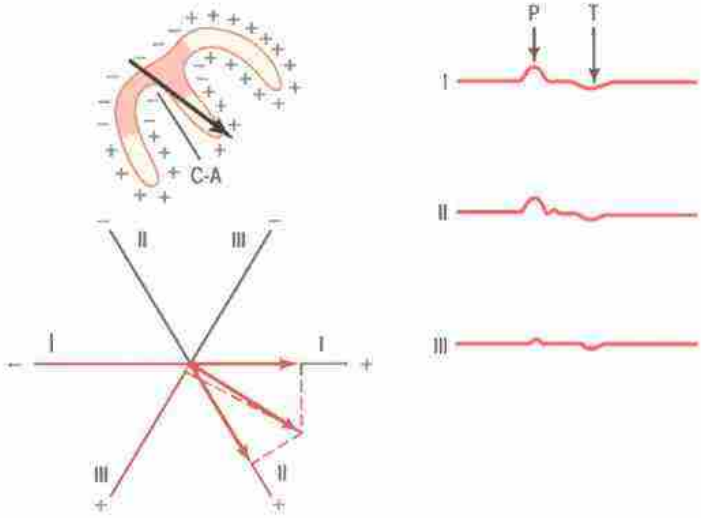


Рис. 12–9

Деполяризация предсердий и формирование зубца Р. Проекция предсердного вектора на оси трех стандартных отведений. В правой части рисунка — предсердные зубцы Р и Т (С-А — синоатриальный узел)

Нередко комплекс QRS в одном или нескольких отведениях начинается с небольшого отрицательного отклонения. Это так называемый зубец Q, который отсутствует на рис. 12–7. Его появление объясняется тем, что левая сторона межжелудочковой перегородки деполяризуется раньше, чем правая. При этом формируется слабый моментный вектор, направленный слева направо. Происходит это на доли секунды раньше, чем направление вектора изменится на обычное — от основания к верхушке сердца — и появится главный положительный зубец R. Заключительным отрицательным отклонением является зубец S.

Электрокардиограмма во время реполяризации — зубец Т

После того как миокард желудочков полностью деполяризуется, через 0,15 сек начинается процесс реполяризации, который продолжается 0,35 сек. Реполяризация приводит к появлению зубца Т на электрокардиограмме.

Поскольку перегородка и другие эндокардиальные слои миокарда деполяризуются первыми, следовало ожидать, что эти участки будут и реполяризоваться первыми. Однако это не так. Именно у этих кардиомиоцитов и потенциал действия, и период сокращения являются более продолжительными, чем у кардиомиоцитов наружных слоев желудочков. Таким образом, *в первую очередь реполяризуется значительная часть миокарда наружных слоев желудочков в области верхушки сердца.* Эндокардиальные слои реполяризуются в последнюю очередь. Такую последовательность процесса реполяризации можно объяснить влиянием высокого кровяного давления в полостях желудочков во время их сокращения. Коронарный кровоток в эндокардиальных структурах при этом существенно снижается, и реполяризация развивается медленно.

Поскольку наружные слои миокарда в области верхушки реполяризуются раньше, чем внутренние, результирующий вектор во время реполяризации направлен в сторону верхушки сердца (от «минуса» к «плюсу»). *В результате зубец Т во всех стандартных биполярных отведениях является положительным, как и зубец R нормального желудочкового комплекса QRS.*

На рис. 12–8 показаны пять стадий процесса реполяризации желудочков. Видно, как увеличивается масса реполяризованного миокарда (светлоокрашенная область на схеме). Во время каждой стадии вектор направлен от основания к верхушке сердца. Сначала вектор имеет малую длину, т.к. реполяризованная область миокарда мала. Затем вектор становится длиннее в связи с широким распространением реполяризации. И наконец, длина вектора опять уменьшается, потому что деполяризованная область миокарда становится все меньше. Следует подчеркнуть, что вектор наибольшей длины формируется в тот момент, когда половина миокарда деполяризована, а другая половина — реполяризована.

В нижней части рис. 12–8 показано поэтапное формирование зубца Т в трех стандартных отведениях, связанное с распространением волны реполяризации. Весь период реполяризации продолжается 0,15 сек, что совпадает с длительностью зубца Т.

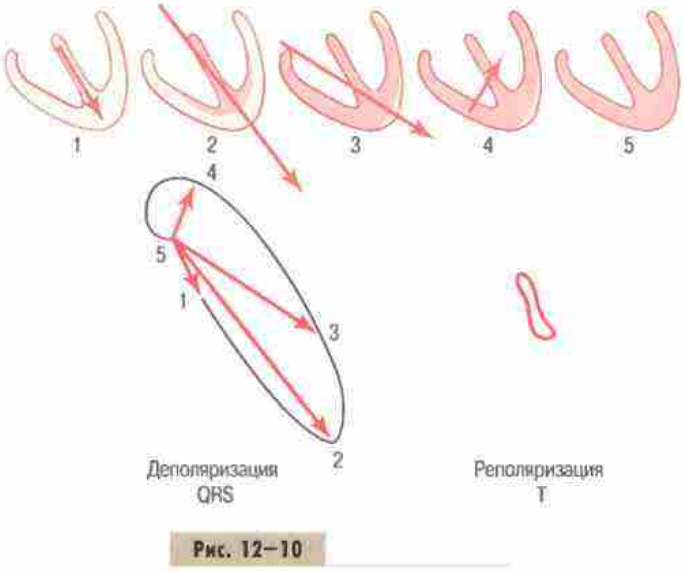


Рис. 12–10

QRS- и Т-векторкардиограммы

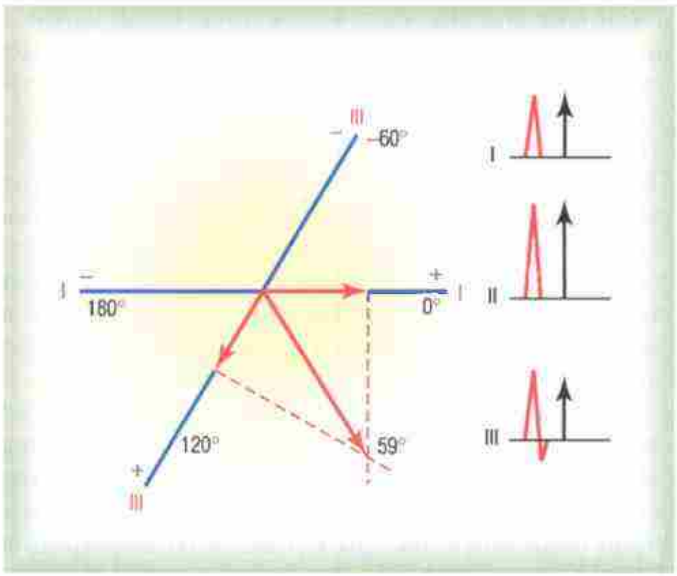


Рис. 12–11

Построение средней электрической оси желудочков по стандартным отведениям I и III

Деполяризация предсердий — зубец Р

Деполяризация предсердий начинается в области синусного узла и распространяется по миокарду во всех направлениях. Таким образом, электроотрицательная зона появляется в предсердиях вблизи места впадения верхней полой вены в правое предсердие, где расположен синусный узел. Направление начального вектора деполяризации предсердий показано черной стрелкой на рис. 12–9. Вектор сохраняет это направление в течение всего периода деполяризации. Поскольку во всех трех стандартных биполярных отведениях проекция вектора направлена в сторону положительного полюса оси отведения, на электрокардиограмме регистрируется положительный зубец. Он отражает процесс деполяризации предсердий и обозначается буквой Р.

Реполяризация предсердий — предсердный зубец Т. Распространение деполяризации по миокарду предсердий происходит *медленнее, чем в желудочках*, потому что в предсердиях нет волокон Пуркинье, необходимых для быстрой передачи импульсов. Следовательно, миокард вблизи синусного узла деполяризуется гораздо раньше, чем произойдет деполяризация дистальных отделов предсердий, поэтому *первыми реполяризуются участки миокарда около синусного узла, т.е. те, которые деполяризуются первыми.* Когда реполяризация начинается, область предсердий вокруг синусного узла становится электроположительной по сравнению с дистальными отделами предсердий. Значит, предсердный вектор во время реполяризации имеет направление, *противоположное вектору деполяризации* (в отличие от желудочков, где направление векторов деполяризации и реполяризации совпадает). На рис. 12–9 можно видеть так называемый предсердный зубец Т, который появляется через 0,15 сек после зубца Р. Чаще всего этот зубец отрицательный во всех трех стандартных биполярных отведениях.

В норме *предсердный* зубец Т формируется в то же время, что и желудочковый комплекс QRS, поэтому он всегда полностью маскируется мощным *желудочковым* комплексом QRS и только в особо патологических случаях может появиться на электрокардиографической кривой.

Векторкардиограмма

Как было сказано раньше, результирующий электрический вектор сердца быстро меняется по мере распространения импульса по миокарду. Этими изменениями являются: (1) увеличение или уменьшение длины вектора в связи с изменением величины разности потенциалов в сердце; (2) изменение направления вектора в связи с особенностями распространения волн деполяризации и реполяризации. Так называемая *векторкардиограмма* фиксирует эти изменения в каждый данный момент сердечного цикла, как показано на рис. 12–10.

На большой векторкардиограмме точка 5 является *нулевой точкой отсчета*, где находится отрицательный конец всех моментных векторов сердца. В состоянии электрического покоя (между циклами возбуждения) положительный конец вектора также находится в нулевой точке, т.к. разность потенциалов в сердце отсутствует. Однако как только начинается деполяризация миокарда, положительный конец вектора покидает нулевую точку отсчета.

Во время деполяризации межжелудочковой перегородки вектор направлен вниз к верхушке сердца и имеет относительно небольшую длину.

Положительный конец вектора 1 формирует начальную часть желудочковой векторкардиограммы. Поскольку все бóльшая масса миокарда становится деполяризованной, длина вектора увеличивается, а сам он смещается в сторону. Так, вектор 2 на рис. 12–10 отражает деполяризацию желудочков через 0,02 сек после вектора 1. Через следующие 0,02 сек формируется вектор 3, а еще через 0,01 сек — вектор 4. Наконец, когда желудочки полностью деполяризуются, вектор опять становится нулевым, т.е. возвращается в точку 5.

Эллиптическую фигуру, которую вычерчивает положительный конец желудочкового вектора, называют *QRS-векторкардиограммой.* Векторкардиограмму можно регистрировать с помощью осциллоскопа. Потенциалы от электродов, расположенных в области шеи и нижней части живота, подаются на вертикальные пластины осциллоскопа. На горизонтальные пластины осциллоскопа подаются потенциалы от электродов, расположенных на грудной клетке по обе стороны от сердца. Когда вектор перемещается, светящаяся точка на экране осциллоскопа повторяет ход положительного конца вектора и воспроизводит векторкардиограмму.

Электрическая ось сердца (желудочковый QRS-вектор) и ее значение

Нормальная векторкардиограмма, полученная во время деполяризации желудочков (QRS-векторкардиограмма), показана на рис. 12–10. Подчеркнем, что желудочковые векторы во время деполяризации направлены преимущественно в сторону верхушки сердца. Это значит, что бóльшую часть периода деполяризации электрические токи направлены от основания желудочков к верхушке сердца (от «минуса» к «плюсу»). Это основное направление токов во время деполяризации называют *усредненной электрической осью желудочков.* Усредненная электрическая ось желудочков в норме имеет направление +59°. В разных случаях сердечной патологии направление электрической оси существенно меняется. Полярность электрической оси даже может измениться на противоположную.

Определение направления электрической оси с помощью стандартных отведений электрокардиограммы

В клинической практике электрическая ось сердца чаще всего определяется с помощью стандартных биполярных отведений электрокардиограммы (а не с помощью векторкардиограммы). Рис. 12–11 объясняет принцип данной методики. Определяется вольтаж и полярность зубцов QRS в стандартных отведениях I и III. В отведении I (рис. 12–11) зарегистрирован положительный зубец; в отведении III — положительный зубец большой амплитуды и отрицательный зубец малой амплитуды. В этом случае *амплитуду меньшего отрицательного зубца вычитаем из амплитуды большего положительного зубца,* чтобы получить *алгебраическую сумму* зубцов QRS. Именно эта величина отмечена красной стрелкой на положительной полуоси отведения III в правой части рис. 12–11.

На оси отведения I величина положительного зубца также отмечена красной стрелкой. (Если бы алгебраическая сумма зубцов QRS в отведении I или III оказалась отрицательной, ее величину следовало бы отложить на отрицательной части оси соответствующего отведения.)

После этого через точки, соответствующие вершинам проекции вектора на оси отведений I и III, проводим перпендикуляры (пунктирные линии на рис. 12–11). Точка пересечения двух перпендикуляров, по правилам векторного анализа, является вершиной *усредненного* QRS-вектора. Другим концом QRS-вектора является точка пересечения осей отведений I и III. Соединив эти две точки, получим графическое изображение QRS-вектора, направление которого и представляет собой направление электрической оси сердца (в норме +59°, как показано на рис. 12–11).

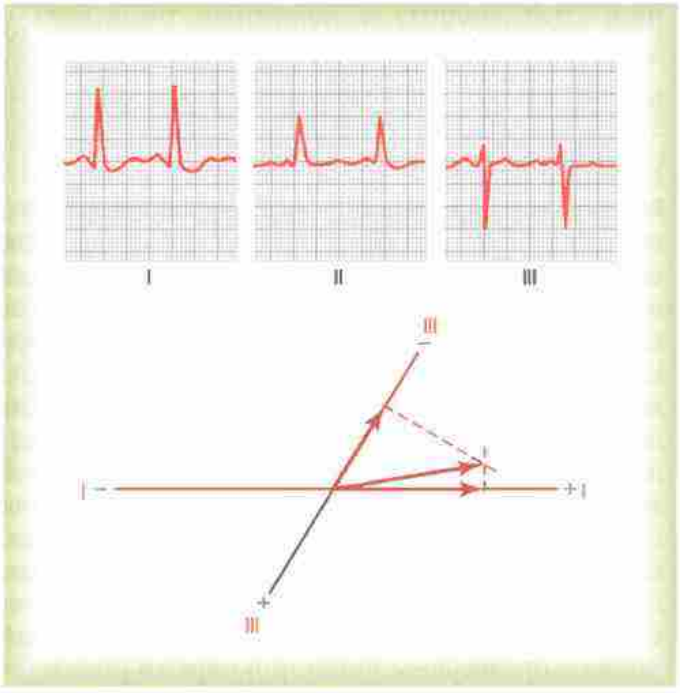


Рис. 12–12

Отклонение электрической оси влево при гипертрофии левого желудочка (обратите внимание на слегка расширенный комплекс QRS)

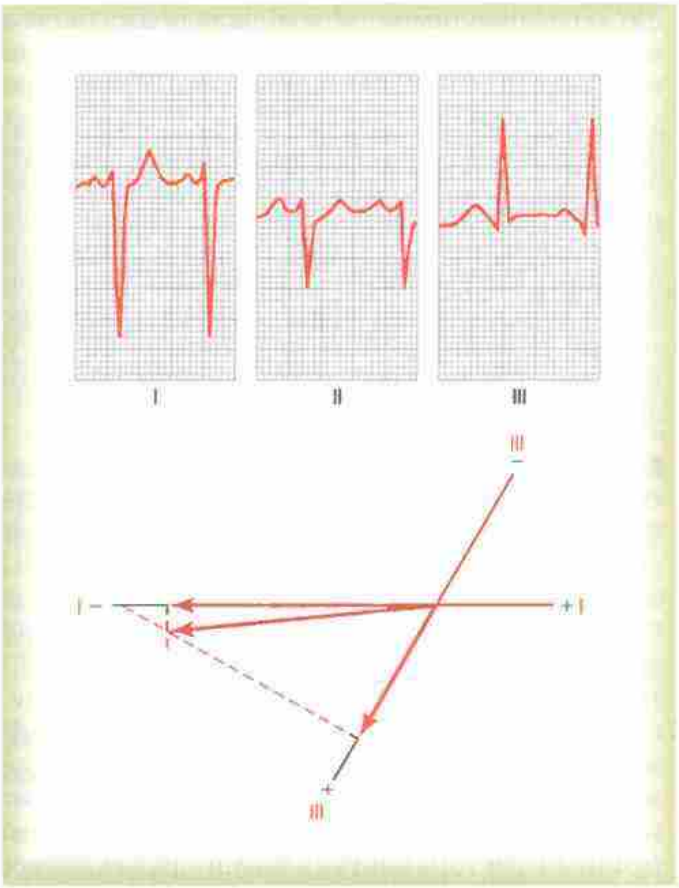


Рис. 12–13

Высокоамплитудная электрокардиограмма при врожденном стенозе клапанов легочной артерии и гипертрофии правого желудочка. Значительное отклонение электрической оси вправо; слегка расширенный комплекс QRS

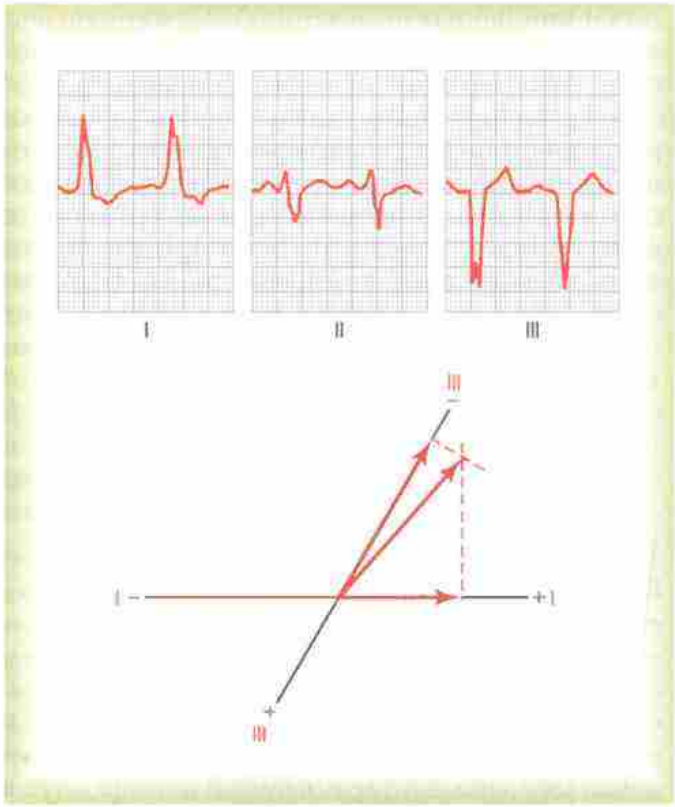


Рис. 12–14

Отклонение электрической оси влево при блокаде левой ножки А-В пучка (обратите внимание на продолжительный комплекс QRS)

Отклонение электрической оси сердца и его причины

Обычное направление электрической оси сердца соответствует +59°. Однако даже для здорового сердца возможно положение электрической оси в диапазоне от +20° до +100°. Причиной этого чаще являются анатомические различия в распределении волокон Пуркинье в миокарде желудочков. Отклонение электрической оси сердца в допустимых пределах может быть и по другим причинам, что изложено в следующих разделах этой главы.

Изменение положения сердца в грудной клетке. Если положение сердца в грудной клетке смещено влево, то электрическая ось сердца также отклоняется влево. Подобные смещения сердца происходят: (1) в конце глубокого выдоха; (2) при переходе в горизонтальное положение — за счет давления брюшных внутренностей на диафрагму; (3) у невысоких плотных людей (гиперстеников) — за счет постоянно высокого стояния диафрагмы.

Точно также смещение сердца в грудной клетке вправо приводит к отклонению электрической оси сердца вправо. Это происходит: (1) в конце глубокого вдоха; (2) при переходе в вертикальное положение; (3) у высоких, худощавых людей (астеников) с вертикальным положением сердца в грудной клетке.

Гипертрофия одного из желудочков. Если один из желудочков гипертрофирован, *электрическая ось сердца отклоняется в сторону гипертрофированного желудочка* по двум причинам. Во-первых, в гипертрофированном желудочке возбуждается дополнительная масса волокон миокарда, и его электрический потенциал возрастает. Во-вторых, требуется больше времени на проведение возбуждения в гипертрофированном желудочке по сравнению с нормой. Следовательно, *нормальный* желудочек деполяризуется значительно раньше, чем *гипертрофированный* желудочек, который остается электроположительным. За счет этого формируется мощный вектор, направленный в сторону гипертрофированного желудочка, и происходит отклонение электрической оси сердца в сторону гипертрофированного желудочка.

Векторный анализ отклонения электрической оси сердца влево, связанного с гипертрофией левого желудочка. На рис. 12–12 представлены электрокардиограммы, полученные в трех стандарт-

ных биполярных отведениях. Векторный анализ позволяет сделать заключение об отклонении электрической оси сердца влево до −15°. Эти электрокардиографические проявления характерны для увеличения массы левого желудочка. В данном случае отклонение электрической оси вызвано *гипертензией* (высоким артериальным давлением). По этой причине левый желудочек гипертрофирован, поскольку ему приходится перекачивать кровь против высокого давления в аорте. Кроме того, гипертрофия левого желудочка (и отклонение электрической оси сердца влево) возникает при *стенозе аортальных клапанов*, *недостаточности аортальных клапанов*, при некоторых *врожденных пороках сердца* — в случаях, когда левый желудочек увеличивается по сравнению с правым.

Векторный анализ отклонения электрической оси сердца вправо, связанного с гипертрофией правого желудочка. На электрокардиограммах, представленных на рис. 12–13, отклонение электрической оси сердца достигает +170°, что на 111° отличается от нормального положения желудочкового QRS-вектора (+59°). В данном случае отклонение электрической оси сердца вызвано гипертрофией правого желудочка, развившейся при *врожденном стенозе клапанов легочной артерии*. Гипертрофия правого желудочка (и отклонение электрической оси сердца вправо) возникает и при других врожденных пороках сердца, таких как *тетрада Фалло* и *дефект межжелудочковой перегородки*.

Блокада ножки атриовентрикулярного пучка и отклонение электрической оси сердца. Обычно боковые стенки обоих желудочков деполяризуются одновременно, потому что обе ножки А-В пучка проводят сердечный импульс к миокарду желудочков в одно и то же время. В результате потенциалы, возникающие в обоих желудочках (в двух противоположных сторонах сердца), нейтрализуют друг друга. Блокада одной из ножек пучка приводит к тому, что сердечный импульс начинает распространяться в нормальном желудочке задолго до того, как начнется его распространение в другом желудочке. Таким образом, деполяризация двух желудочков развивается не одновременно, и возникающие потенциалы не могут нейтрализовать друг друга, поэтому происходит отклонение электрической оси сердца.

Векторный анализ отклонения электрической оси сердца при блокаде левой ножки А-В пучка. При блокаде левой ножки А-В пучка деполяризация правого желудочка протекает в 2–3 раза быстрее, чем деполяризация левого желудочка. Следовательно, значительная часть миокарда левого желудочка остается невозбужденной в течение 0,1 сек после полной деполяризации правого желудочка. Другими словами, правый желудочек становится электроотрицательным, в то время как левый желудочек остается в основном электроположительным. Формируется мощный вектор, направленный справа налево, что приводит к отклонению электрической оси сердца влево до −50°. Анализ такого случая показан на рис. 12–14. Следует добавить, что медленная деполяризация пораженной части сердца приводит не только к отклонению электрической оси влево, но и к увеличению продолжительности комплекса QRS, что также видно на рис. 12–14. Значительное расширение комплекса QRS на электрокардиограмме явля-

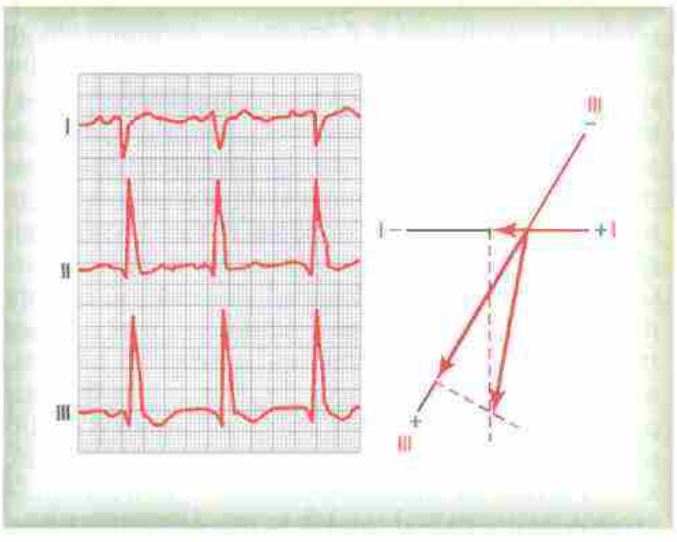


Рис. 12–15

Отклонение электрической оси вправо при блокаде правой ножки А-В пучка (обратите внимание на продолжительный комплекс QRS)

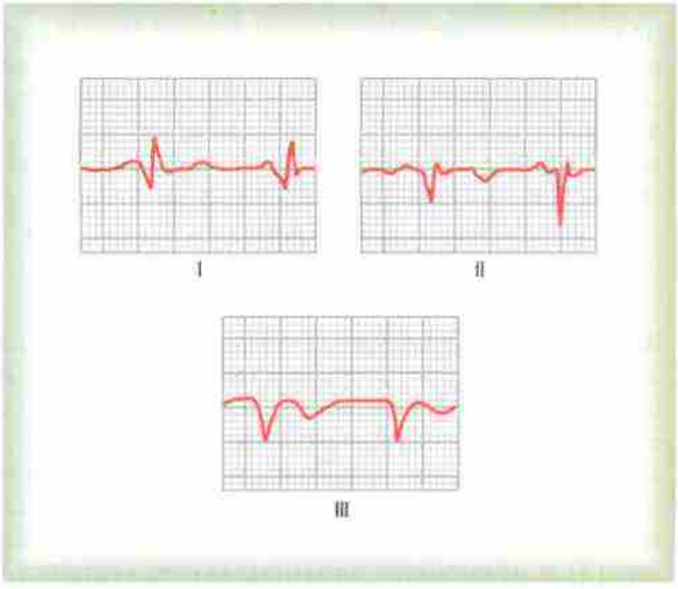


Рис. 12–16

Низкоамплитудная электрокардиограмма при кардиомиопатии после перенесенного мелкоочагового инфаркта

ется важным признаком, помогающим отличить блокаду одной из ножек А-В пучка от гипертрофии одного из желудочков.

Векторный анализ отклонения электрической оси сердца при блокаде правой ножки А-В пучка. При блокаде правой ножки А-В пучка левый желудочек деполяризуется гораздо быстрее, чем правый желудочек, поэтому левый желудочек становится электроотрицательным на 0,1 сек раньше, чем правый. Это приводит к формированию мощного вектора, направленного слева направо (от электроотрицательного левого желудочка к электроположительному правому). Происходит отклонение электрической оси сердца вправо, как показано на рис. 12–15, где положение электрической оси соответствует +105° (вместо обычного +59°). Обращает на себя внимание также увеличение продолжительности комплекса QRS, связанное с замедленным проведением.

Причины изменения вольтажа комплекса QRS

Увеличение вольтажа в стандартных биполярных отведениях

В трех стандартных отведениях вольтаж, измеренный от вершины зубца R до вершины зубца S, составляет от 0,5 до 2,0 мВ. Наименьшая амплитуда зубцов отмечается в стандартном отведении III, а наибольшая — в отведении II. Однако это соотношение даже в норме может варьировать. В общем, если сумма вольтажа всех зубцов комплекса QRS во всех трех отведениях больше 4 мВ, считается, что у пациента высокоамплитудная электрокардиограмма.

Причиной высокого вольтажа комплекса QRS чаще всего бывает увеличение мышечной массы сердца, связанное с *гипертрофией* того или иного отдела сердца в ответ на повышение нагрузки. Например, гипертрофия правого желудочка развивается при стенозе клапанов легочной артерии, а гипертрофия левого желудочка — у пациентов с высоким артериальным давлением. Увеличение мышечной массы сердца способствует возникновению более сильных токов в сердце и окружающих тканях. В результате электрические потенциалы, зарегистрированные в электрокардиографических отведениях, имеют бóльшую величину, чем в норме (рис. 12–12 и 12–13).

Уменьшение вольтажа электрокардиограммы

Уменьшение вольтажа, вызванное кардиомиопатией. Наиболее распространенной причиной снижения вольтажа зубцов комплекса QRS является *уменьшение мышечной массы сердца, вызванное повторными инфарктами миокарда.* Это приводит также к замедлению распространения волны деполяризации, по этой причине деполяризация возникает в миокарде не одновременно, поэтому наряду с уменьшением амплитуды зубцов увеличивается продолжительность комплекса QRS. На рис. 12–16 показана низкоамплитудная электрокардиограмма с расширенным комплексом QRS, типичная для множественных мелкоочаговых инфарктов миокарда. При этом уменьшение мышечной массы желудочков сердца привело к локальной задержке проведения импульса и снижению амплитуды зубцов электрокардиограммы.

Уменьшение вольтажа, вызванное другими причинами. Скопление *жидкости в полости перикарда* является одной из важнейших причин уменьшения амплитуды электрокардиографических зубцов. Поскольку внеклеточная жидкость отличается высокой электропроводностью, значительная часть электрических токов отводится от одной части сердца к другой через перикардиальную жидкость. Происходит «короткое замыкание» электрических потенциалов сердца, и с поверхности тела регистрируются низкоамплитудные зубцы. Скопление *плевральной жидкости* в меньшей степени, но тоже способствует «короткому замыканию» электрических токов в области сердца, поэтому вольтаж электрокардиографических зубцов также снижается.

Эмфизема легких может приводить к снижению электрокардиографических потенциалов, но совсем по другим причинам. При эмфиземе из-за избытка воздуха в легких значительно снижается электропроводность легочной ткани. Кроме того, увеличивается объем грудной полости, и между сердцем и стенкой грудной клетки оказывается больший, чем в норме, слой легочной паренхимы. Таким образом, легкие играют роль электроизолирующего материала, а в результате электрокардиографические потенциалы во всех отведениях уменьшаются.

Резко измененный и продолжительный комплекс QRS

Продолжительный комплекс QRS в результате гипертрофии или дилатации сердца

Комплекс QRS продолжается все время, пока волна деполяризации распространяется по миокарду желудочков. Следовательно, *увеличение продолжительности проведения* импульса в желудочках приводит к увеличению продолжи-

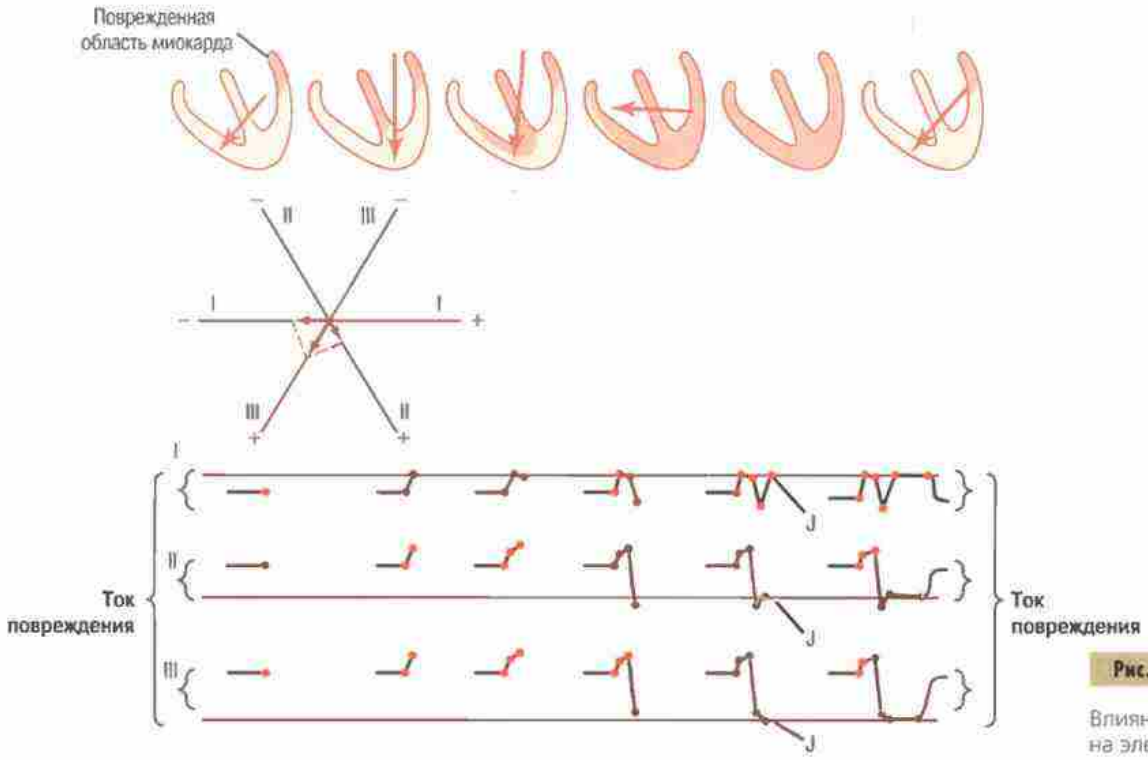


Рис. 12–17

Влияние токов повреждения на электрокардиограмму

тельности комплекса QRS. Это происходит, если один или оба желудочка сердца гипертрофированы или расширены. В этих случаях путь, по которому проходит сердечный импульс в желудочках, удлиняется. В норме продолжительность комплекса QRS равна 0,06–0,08 сек; при гипертрофии или дилатации это время может увеличиться до 0,09 и даже до 0,12 сек.

Продолжительный комплекс QRS в результате блокады системы Пуркинье

В результате блокады системы Пуркинье сердечный импульс в желудочках проводится не по проводящим волокнам, а по сократительному миокарду, поэтому скорость проведения уменьшается примерно в 3 раза по сравнению с нормой. В этой связи блокада одной из ножек А-В пучка приводит к увеличению продолжительности комплекса QRS до 0,14 сек и более.

В целом комплекс QRS считается аномальным, если его продолжительность превышает 0,09 сек. Если же его продолжительность превышает 0,12 сек, то это практически всегда обусловлено блокадой какого-либо участка желудочковой проводящей системы, как показано на рис. 12–14 и 12–15.

Причины резкого изменения рисунка комплекса QRS

Чаще всего причинами резкого изменения рисунка комплекса QRS являются: (1) формирование соединительнотканного рубца на месте бывшего инфаркта миокарда; (2) многочисленные нарушения проведения импульсов в различных участках системы Пуркинье. В результате проведение импульса становится беспорядочным, возникают быстрые изменения величины потенциалов и направления электрической оси сердца. Часто появляется удвоение и даже утроение зубца R желудочкового комплекса в некоторых отведениях, как показано на рис. 12–14.

Токи повреждения

Многочисленные причины, особенно такие, как повреждение сердечной мышцы, приводят к формированию очага, *постоянно деполяризованного* (частично или полностью). Если это случается, между патологически деполяризованным очагом и остальным миокардом возникают токи, которые сохраняется постоянно, даже в промежутке между сердечными циклами. Эти токи называют *токами повреждения*. Важно запомнить, что *поврежденный участок миокарда является электроотрицательным, тогда как остальной миокард — электронейтральным или электроположительным.*

Причинами повреждения могут быть: (1) *механическая травма*, приводящая к увеличению проницаемости клеточных мембран, вследствие этого полная реполяризация становится невозможной; (2) *инфекционные процессы*, вызывающие повреждение мембран; (3) *ишемия отдельных участков миокарда, вызванная закупоркой ко-*

ронарных артерий, которая и является главной причиной формирования токов повреждения в сердце. Дело в том, что снижение коронарного кровотока и недостаточное снабжение кардиомиоцитов питательными веществами приводит к нарушению механизмов, поддерживающих нормальный уровень мембранных потенциалов.

Влияние токов повреждения на комплекс QRS

На рис. 12–17 в небольшом участке миокарда у основания левого желудочка возник инфаркт вследствие острого нарушения коронарного кровотока. В результате во время интервала T-P, когда желудочки обычно находятся в состоянии электрического покоя, между инфарктной зоной и остальной массой миокарда циркулируют аномальные токи. Вектор этих токов повреждения, как показано на первой схеме сердца на рис. 12–17, имеет направление +125°, т.е. от основания левого желудочка вправо («минус») и вниз («плюс»). Ниже схемы сердца показана проекция этого вектора на оси трех стандартных отведений. Видно, что еще до начала желудочкового комплекса QRS в отведении I регистрируется *смещение вниз от нулевой линии*, т.к. проекция вектора направлена к отрицательному полюсу оси отведения I. В отведении II регистрируется смещение вверх от нулевой линии, т.к. проекция вектора направлена к положительному полюсу оси отведения II. В отведении III регистрируется также положительное смещение. Оно имеет бóльшую величину, чем в отведениях I и II, потому что направление вектора совпадает с направлением оси отведения III.

Когда в желудочках начинается обычный процесс деполяризации, первой деполяризуется межжелудочковая перегородка; затем деполяризация распространяется на верхушку сердца, а от верхушки — к основанию желудочков. Участком миокарда, который деполяризуется в последнюю очередь, оказывается основание правого желудочка (поскольку основание левого желудочка постоянно деполяризовано). Последовательность формирования электрокардиограммы, отражающей процесс деполяризации желудочков, может быть воспроизведена графически, как показано в нижней части рис. 12–17 (с применением векторного анализа).

Когда желудочки сердца оказываются полностью *деполяризованными* (что показано на предпоследней схеме сердца на рис. 12–17), разность потенциалов в миокарде (и на электрокардио-

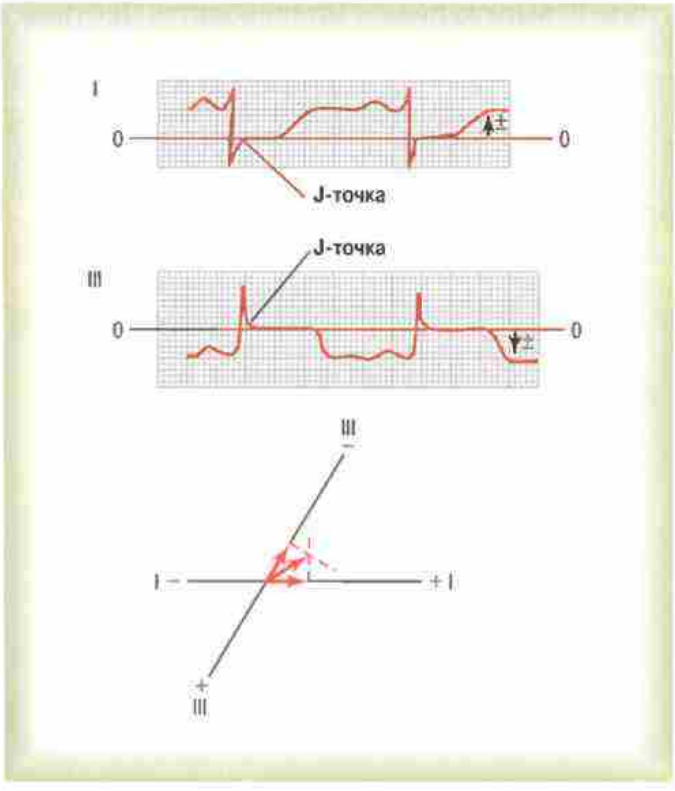


Рис. 12–18

J-точка соответствует нулевому уровню потенциала в отведениях I и III электрокардиограммы. В нижней части рисунка — направление оси потенциала повреждения

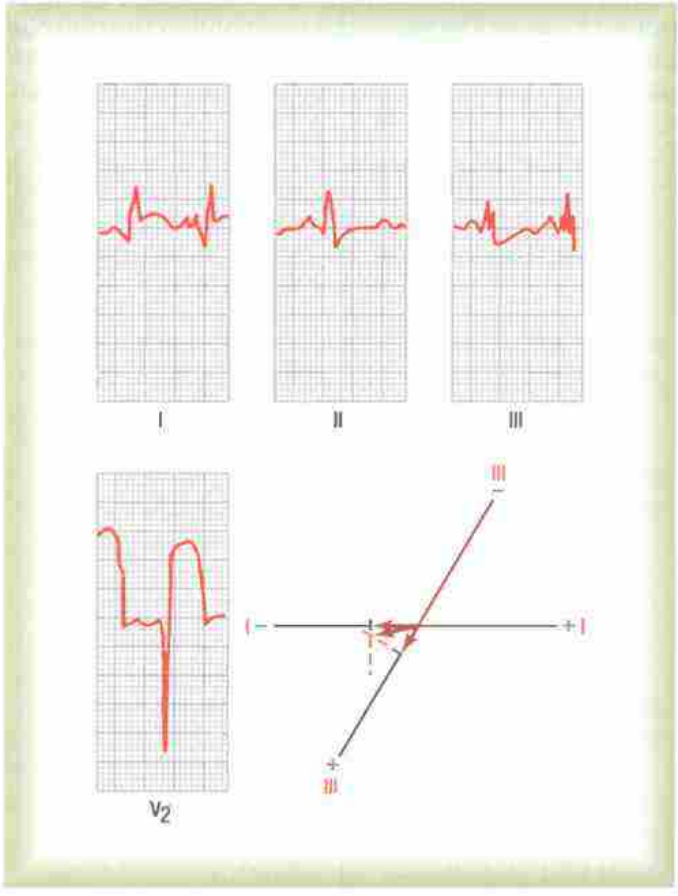


Рис. 12–19

Токи повреждения в острой стадии инфаркта передней стенки (обратите внимание на выраженный потенциал повреждения в грудном отведении V_2)

графических электродах) отсутствует, т.к. и поврежденный участок миокарда, и остальная масса миокарда электроотрицательны.

В результате реполяризуются все отделы сердца, кроме постоянно деполяризованной инфарктной зоны у основания левого желудочка. Таким образом, во всех трех стандартных отведениях опять проявляются токи повреждения, как показано в правой части рис. 12–17.

J-точка — нулевая точка отсчета для анализа токов повреждения

Если читатель думает, что электрокардиограф может четко зафиксировать отсутствие электрических токов в сердце (так называемый *нулевой уровень потенциала*), то он ошибается. В организме существуют множество посторонних токов, например кожные потенциалы или потенциалы, возникающие из-за разной концентрации ионов в различных жидких средах организма. Следовательно, при наложении электродов на две конечности посторонние токи подобного рода не дают возможности четко зафиксировать нулевой (изоэлектрический) уровень на электрокардиограмме. По этой причине для определения нулевого уровня потенциала необходимо выполнить следующую процедуру: прежде всего найти на электрокардиограмме *точку, которая соответствует полному завершению деполяризации желудочков*, т.е. завершению комплекса QRS. С этого момента все отделы желудочков деполяризованы, включая поврежденные и нормально функционирующие участки миокарда; электрические токи в сердце и окружающих тканях отсутствуют; на электрокардиограмме в этот момент регистрируется нулевой потенциал. Эта точка известна как J-точка электрокардиограммы и показана на рис. 12–18.

J-точка используется для анализа потенциалов повреждения и вызванных ими токов повреждения. Для этого на электрокардиограмме в каждом отведении проводится горизонтальная линия, проходящая через J-точку. Эта горизонтальная линия обозначает *нулевой уровень потенциала*, отклонение от которого, связанное с появлением токов повреждения, может быть измерено.

Использование J-точки для построения вектора потенциала повреждения. На рис. 12–18 представлены электрокардиограммы (отведения I и III) патологически измененного сердца. В обоих отведениях видны потенциалы повреждения. Другими словами, уровень расположения J-точки на представленных электрокардиограммах не совпадает с уровнем сегмента T-P. Горизонтальная линия, проходящая через J-точку, представляет собой нулевой уровень потенциала сердца. Потенциал повреждения в каждом отведении — это разница между нулевым уровнем и началом зубца P, выраженная в милливольтах. В отведении I регистрируется положительный потенциал повреждения, т.к. смещение сегмента T-P происходит вверх от нулевого уровня. В отведении III регистрируется отрицательный потенциал повреждения, т.к. смещение сегмента T-P происходит вниз от нулевого уровня.

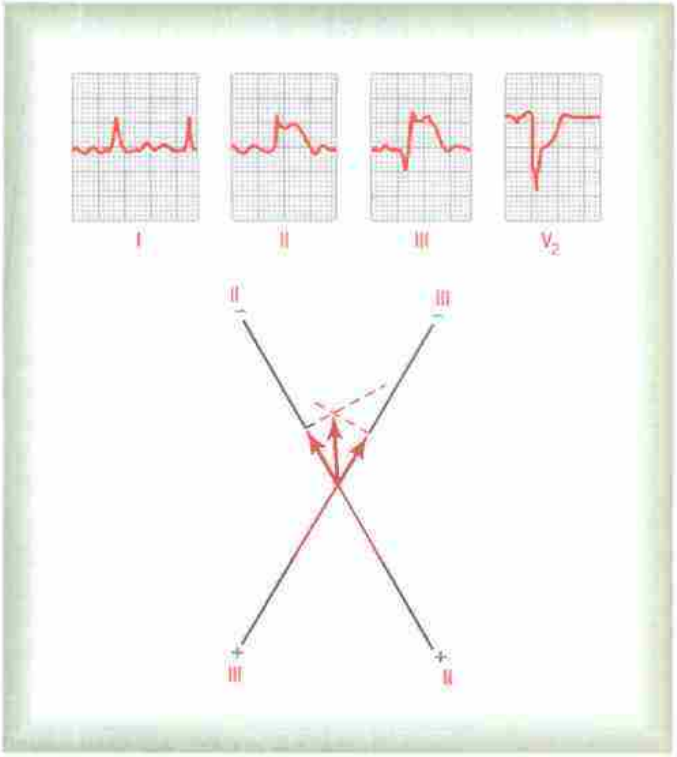


Рис. 12–20

Токи повреждения в острой стадии инфаркта задней стенки в области верхушки сердца

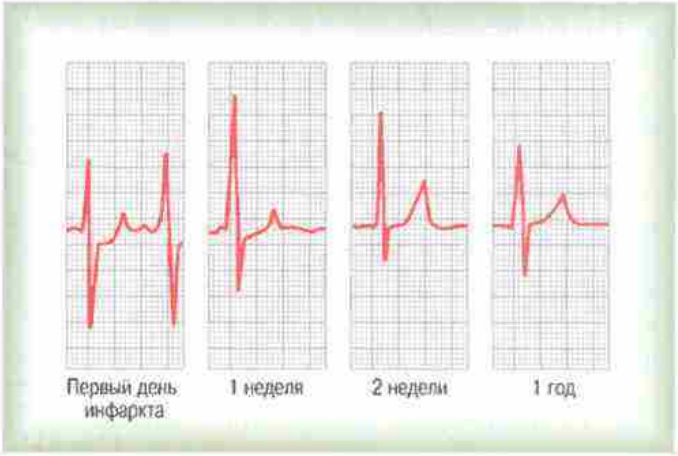


Рис. 12–21

Восстановление миокарда после инфаркта задней стенки средней тяжести (видно исчезновение потенциала повреждения, который имеет большую величину в первый день после инфаркта и слабо выражен через неделю после инфаркта)

В нижней части рис. 12–18 величина потенциала повреждения отложена на соответствующей полуоси отведений I и III. Затем по правилам векторного анализа, изложенным ранее, определен результирующий вектор потенциала повреждения желудочков. В данном случае результирующий вектор направлен справа налево и вверх. Его направление определяется углом –30°. Если мысленно поместить найденный вектор на поверхность желудочков сердца, его *отрицательный конец укажет на локализацию постоянно деполяризованной поврежденной зоны миокарда.* В данном случае это боковая стенка правого желудочка.

Безусловно, такой анализ — сложная процедура. Однако чрезвычайно важно, чтобы студент полностью понял материал этой главы.

Потенциал повреждения при нарушениях коронарного кровообращения

Недостаточное кровоснабжение сердечной мышцы приводит к снижению уровня метаболизма по трем причинам: (1) снижение доставки кислорода; (2) накопление избытка углекислого газа; (3) снижение доставки питательных веществ. В этих условиях клетки часто выживают, но процесс реполяризации клеточных мембран нарушается. Все время, пока продолжается ишемия, ток повреждения продолжает течь в диастолический период (сегмент T-P) каждого сердечного цикла.

Тяжелая ишемия миокарда, которая развивается в результате окклюзии коронарных артерий, приводит к формированию мощных токов повреждения между пораженной зоной и остальной массой миокарда во время интервала T-P, как показано на рис. 12–19 и 12–20. Следовательно, одним из важнейших электрокардиографических признаков острого коронарного тромбоза является выраженный потенциал повреждения.

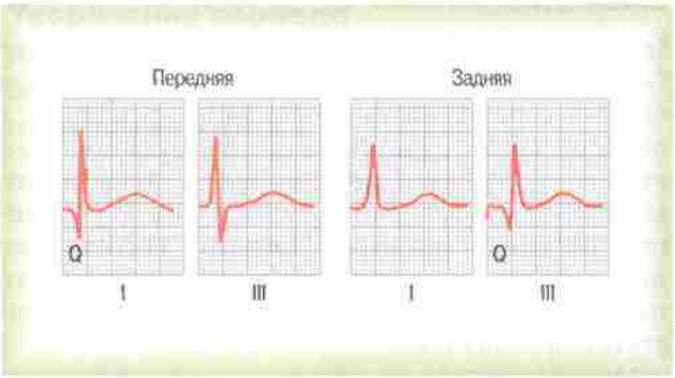


Рис. 12–22

Электрокардиограмма через 1 год после перенесенного инфаркта передней стенки и задней стенки. Обратите внимание на зубец Q в отведении I (инфаркт передней стенки) и зубец Q в отведении III (инфаркт задней стенки)

Острая стадия инфаркта передней стенки. На рис. 12–19 представлена электрокардиограмма в трех стандартных отведениях и в одном грудном отведении (V_2), полученная у пациента с острым инфарктом передней стенки. Главным диагностическим признаком инфаркта на электрокардиограмме является выраженный потенциал повреждения в грудном отведении V_2. Если провести горизонтальную линию через J-точку (т.е. обозначить уровень нулевого потенциала), то обнаруживается мощный отрицательный потенциал повреждения во время интервала T-P. Это значит, что грудной электрод находится на передней грудной стенке прямо над поврежденной зоной миокарда, имеющей сильный отрицательный потенциал. Другими словами, токи повреждения, источником которых является передняя стенка желудочков, являются диагностическим признаком *инфаркта передней стенки.*

Анализируя потенциалы повреждения в отведениях I и III, мы обнаруживаем отрицательный потенциал повреждения в отведении I и положительный потенциал повреждения в отведении III. Это значит, что результирующий вектор повреждения имеет направление +150°, причем отрицательный конец вектора указывает на левый желудочек, а положительный — на правый желудочек. Следовательно, в этом конкретном случае источником токов повреждения является левый желудочек, а точнее — его передняя стенка. Необходимо добавить, что инфаркт передней стенки почти всегда развивается в результате тромбоза передней нисходящей ветви левой коронарной артерии.

Инфаркт задней стенки. На рис. 12–20 представлена электрокардиограмма в трех стандартных отведениях и в одном грудном отведении (V_2), полученная у пациента с острым инфарктом задней стенки. Главным диагностическим признаком инфаркта являются изменения электрокардиограммы в грудном отведении V_2. Если провести нулевую линию через J-точку, то обнаруживается положительный потенциал повреждения во время интервала T-P. Это значит, что вектор повреждения направлен от задней поверхности желудочков («минус») к передней стенке грудной клетки («плюс»), где расположен грудной электрод V_2.

Анализ электрокардиограммы в отведениях II и III на рис. 12–20 показывает, что потенциалы повреждения в обоих отведениях отрицательные. Векторный анализ, представленный в нижней части рисунка, позволяет установить, что направление результирующего вектора соответствует –95°, причем отрицательный конец вектора обращен вниз, а положительный — вверх.

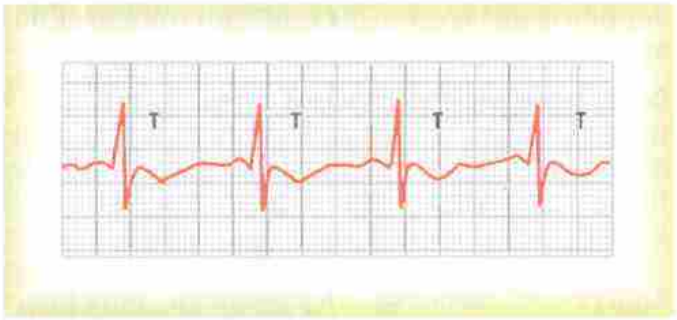


Рис. 12–23

Изменение полярности зубца Т при умеренной ишемии верхушки сердца

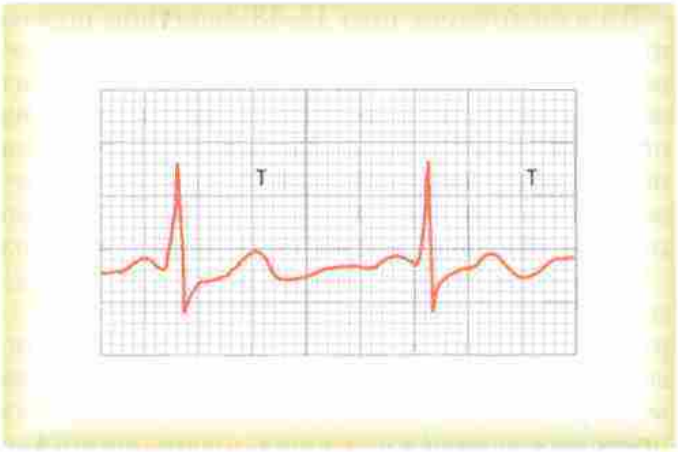


Рис. 12–24

Двуфазный зубец Т под влиянием токсической дозы дигиталиса

Следовательно, инфаркт локализуется в задней стенке желудочков, как показывает грудное отведение, а точнее — в задней стенке левого желудочка в области верхушки сердца, как показывает анализ потенциалов повреждения в отведениях II и III.

Инфаркт других отделов сердца. Подобный анализ потенциалов повреждения на электрокардиографических кривых позволяет определить наличие в сердце инфарктной зоны, а также установить, какой отдел сердца вовлечен в патологический процесс. При проведении векторного анализа необходимо помнить, что *положительный конец вектора повреждения направлен в сторону здорового миокарда, а отрицательный — в сторону очага повреждения, который является источником токов повреждения.*

Восстановление после острого коронарного тромбоза. На рис. 12–21 представлена электрокардиограмма в грудном отведении V_3, записанная у пациента с острым инфарктом задней стенки в день инфаркта, а также через 1 нед, 3 нед и, наконец, через 1 год после перенесенного инфаркта. На электрокардиограмме, записанной в день инфаркта, можно видеть выраженный потенциал повреждения (сегмент T-P смещен в положительную сторону относительно сегмента S-T). Однако через 1 нед потенциал повреждения заметно уменьшился, а через 3 нед исчез. После этого электрокардиограмма в течение года существенно не менялась. Это обычная картина восстановления после острого инфаркта миокарда средней тяжести. Она показывает, что развитие *коллатерального коронарного кровотока* оказалось достаточным для восстановления адекватного питания инфарктной зоны.

Однако у некоторых больных адекватное кровоснабжение инфарктной зоны не восстанавливается и происходит некроз сердечной мышцы. Если же некроз не произошел, потенциалы повреждения наблюдаются в сердечной мышце все время, пока длится ишемия, особенно при физической нагрузке.

Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда. На рис. 12–22 представлены электрокардиограммы в отведениях I и III, зарегистрированные у больных с инфарктом *передней стенки* и с инфарктом *задней стенки* через 1 год после перенесенного заболевания. Конфигурацию комплекса QRS можно назвать типичной для обоих клинических случаев. Обычно зубец Q комплекса появляется в отведении I при поражении передней стенки и уменьшении мышечной массы передней стенки левого желудочка. При поражении задней стенки зубец Q выражен в отведении III из-за уменьшения мышечной массы задней околоверхушечной области желудочков.

Конечно, не во всех случаях после перенесенного инфаркта электрокардиограмма выглядит именно так. Очаговые рубцовые изменения миокарда, а также очаговые нарушения проводимости вызывают самые разные и необычные изменения комплекса QRS (например, появление слишком глубокого зубца Q), уменьшение амплитуды зубцов, увеличение продолжительности QRS.

Токи повреждения при стенокардии. Стенокардия («грудная жаба») проявляется в виде приступов боли в сердце, которую больные ощущают в верхней части грудной клетки, за грудиной. Возникшая боль часто иррадиирует в область шеи и левую руку. Такие приступы вызваны умеренной ишемией миокарда. Обычно в состоянии покоя болевых ощущений нет, но как только нагрузка на сердце возрастает, появляется приступообразная боль.

Иногда во время приступа стенокардии на электрокардиограмме появляется потенциал повреждения, т.к. коронарный кровоток оказывается недостаточным, чтобы обеспечить адекватную реполяризацию клеток в ишеминизированных зонах миокарда.

Изменения зубца Т

Как подчеркивалось ранее, зубец Т в норме положительный во всех трех стандартных биполярных отведениях. Его появление на электрокардиограмме связано с тем, что верхушка и наружная поверхность желудочков реполяризуется раньше, чем внутрижелудочковая поверхность. Следовательно, изменения зубца Т возникают при нарушении нормальной последовательности процесса реполяризации. Это может произойти по разным причинам.

Влияние медленного распространения волны деполяризации на характеристики зубца Т

Обратимся опять к рис. 12–14, где продолжительность комплекса QRS электрокардиограммы увеличена. Причиной этого является *задержка проведения возбуждения в левом желудочке*, связанная с блокадой левой ножки А-В пучка. Блокада левой ножки приводит к тому, что левый желудочек деполяризуется на 0,08 сек позже, чем правый. Благодаря этому QRS-вектор смещается *влево*. Если учесть, что длительность рефрактерного периода правого и левого желудочков примерно одинакова, становится ясно, что в правом желудочке процесс реполяризации начинается раньше, чем в левом. Это приводит к тому, что во время формирования зубца Т правый желудочек уже становится электроположительным, в то время как левый желудочек остается электроотрицательным. Другими словами, результирующий вектор Т смещается *вправо* — в направлении, противоположном QRS-вектору, поэтому при значительной задержке проведения возбуждения в желудочках зубец Т направлен в противоположную сторону по сравнению с комплексом QRS.

Укорочение периода деполяризации в отдельных областях желудочков вызывает изменение зубца Т

Если период деполяризации в области основания желудочков укорачивается (т.е. уменьшается продолжительность потенциала действия), реполяризация желудочков начинается не с верхушки, как это обычно происходит, а с основания. Поскольку основание желудочков реполяризуется раньше, чем верхушка сердца, вектор реполяризации направлен от верхушки («минус») к основанию («плюс»). При этом направление вектора Т меняется на противоположное — и во всех трех стандартных отведениях регистрируется отрицательный зубец Т вместо положительного. Таким образом, одно только укорочение потенциала действия в клетках основания желудочков приводит к выраженному изменению зубца Т (вплоть до изменения его полярности, как показано на рис. 12–23).

Наиболее частой причиной укорочения периода деполяризации является *умеренная ишемия*, которая возникает при острой или хронической закупорке коронарных артерий, а также при относительной коронарной недостаточности во время физической нагрузки. Ишемия приводит к усилению тока ионов через калиевые каналы, в результате возникают изменения зубца Т.

Для выявления начальных стадий коронарной недостаточности больному предлагают выполнить серию физических упражнений, во время которых регистрируют электрокардиограмму и отмечают изменения зубца Т. Эти изменения неспецифические, т.е. возникают всякий раз, когда в каком-либо участке желудочков период деполяризации становится короче, чем в остальной массе миокарда.

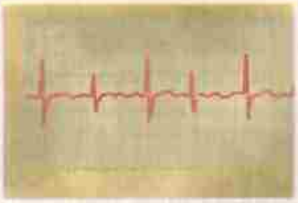
Влияние дигиталиса на зубец Т. Дигиталис — это препарат, который применяют при коронарной недостаточности для того, чтобы увеличить силу сердечных сокращений (см. главу 22). Превышение дозы дигиталиса приводит к тому, что период деполяризации в одних участках желудочков увеличивается по сравнению с другими. В результате неспецифические признаки, такие как изменение полярности или появление двухфазного зубца Т, могут возникнуть в одном или нескольких отведениях электрокардиограммы (рис. 12–24) и стать самыми ранними проявлениями передозировки.

Литература

См. главу 11.

Г Л А В А 1 3

Сердечные аритмии и их электрокардиографические проявления



Часто дисфункции сердца связаны не с повреждением самой сердечной мышцы, а с нарушениями ритма сердечных сокращений. Например, сокращения предсердий и сокращения желудочков могут быть нескоординированы, поэтому предсердия перестают выполнять насосную функцию по отношению к желудочкам сердца.

В данной главе изложены общие проблемы возникновения сердечных аритмий, их влияния на насосную функцию сердца, а также диагностики аритмий с помощью электрокардиографии. Причиной сердечных аритмий обычно бывают следующие нарушения функции проводящей системы сердца или их комбинация.

1. Нарушение автоматии основного водителя ритма.
2. Проявление автоматии эктопических центров.
3. Блокада проведения импульса в различных участках сердца.
4. Появление аномальных путей распространения импульса в сердце.
5. Спонтанная генерация импульсов в любом участке сердца.

Нарушение ритма синусного узла

Тахикардия

Термин *«тахикардия»* означает *увеличение частоты сердечных сокращений* выше 100 уд/мин. Электрокардиограмма, зарегистрированная у пациента с тахикардией, представлена на рис. 13–1. Все электрокардиографические показатели нормальные за исключением частоты генерации импульсов. Оценивая интервалы между комплексами QRS, можно сказать, что синусовый ритм в данном случае равен 150 уд/мин вместо 72 уд/мин.

Частыми причинами развития тахикардии является *повышение температуры тела, стимуляция сердца симпатическими нервами, действие токсинов на сердце.*

При повышении температуры тела до 40,5°С частота сердечных сокращений возрастает на 18 ударов на каждый градус по шкале Цельсия. Лихорадка вызывает тахикардию вследствие усиления метаболизма в клетках синусного узла, что приводит к повышению возбудимости и увеличивает частоту генерации импульсов. При дальнейшем повышении температуры тела частота сердечных сокращений может уменьшаться, т.к. развивается прогрессирующая слабость сердечной мышцы.

Самые разные факторы усиливают влияние симпатических нервов на сердце, о чем неоднократно упоминается на страницах учебника. Например, тяжелая кровопотеря и шок приводят к рефлекторному увеличению частоты сердечных сокращений до 150–180 уд/мин.

Уменьшение силы сердечных сокращений также приводит к рефлекторному ускорению ритма сокращений для обеспечения нормальной насосной функции сердца.

Брадикардия

Термин *«брадикардия»* означает *уменьшение частоты сердечных сокращений* ниже 60 уд/мин. Электрокардиограмма при брадикардии представлена на рис. 13–2.

Рис. 13–1

Синусовая тахикардия (отведение I)

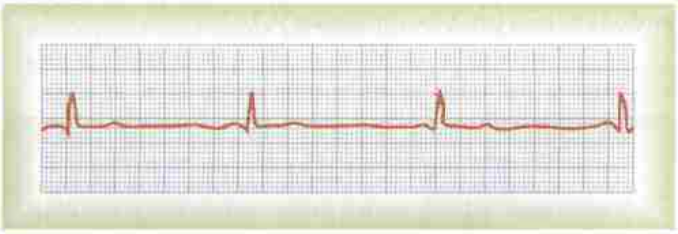


Рис. 13–2

Синусовая брадикардия (отведение III)

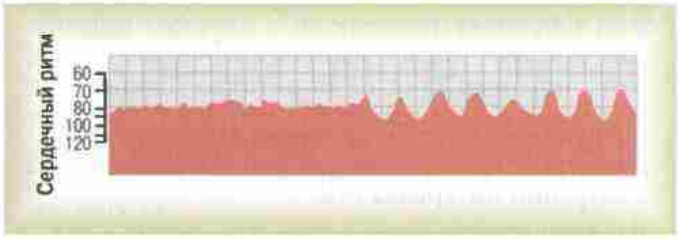


Рис. 13–3

Синусовая аритмия, зарегистрированная с помощью кардиотахометра. В левой части — запись на фоне спокойного дыхания; в правой части — запись на фоне глубокого дыхания

Брадикардия у спортсменов. Сердце спортсмена больше и сильнее, чем у обычного человека. Это позволяет сердцу перекачивать большой ударный объем крови даже в состоянии покоя. Избыточное количество крови, которое поступает в артериальную систему с каждым ударом сердца, вызывает брадикардию по принципу рефлекторной обратной связи.

Вагусная стимуляция служит причиной брадикардии. Рефлекторная стимуляция центров блуждающих нервов приводит к выделению ацетилхолина из нервных окончаний вагуса в сердце. Возможно, самый яркий пример этого влияния можно наблюдать у больных с *синокаротидным синдромом.* У этих больных резко увеличена чувствительность барорецепторов, расположенных в синокаротидной зоне, к изменениям артериального давления в сонной артерии, поэтому даже слабое внешнее давление на шею приводит к развитию мощного барорецепторного рефлекса. При этом из окончаний блуждающего нерва в сердце выделяется большое количество ацетилхолина, и развивается брадикардия. Иногда рефлекс настолько сильный, что происходит остановка сердца на 5–10 сек.

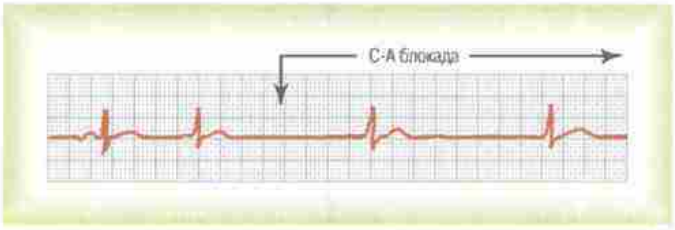


Рис. 13–4

Синоатриальная узловая блокада с атриовентрикулярным узловым ритмом, установившимся во время блокады (отведение III)

Синусовая аритмия

На рис. 13–3 представлена регистрация сердечного ритма с помощью *кардиотахометра.* В левой части рисунка запись произведена на фоне спокойного, а в правой части — на фоне глубокого дыхания. Кардиотахометр — это аппарат, который регистрирует *последовательные спайковые потенциалы,* амплитуда которых соответствует интервалу времени между соседними комплексами QRS и отражает продолжительность сердечного цикла. Обратите внимание, что сердечный ритм при спокойном дыхании ускоряется или замедляется не более чем на 5%. На фоне *глубокого дыхания* изменения сердечного ритма во время дыхательного цикла достигают 30%.

Синусовая аритмия возникает при различных изменениях гемодинамики за счет влияния симпатических и парасимпатических нервов на синусный узел. Причиной дыхательной аритмии является иррадиация возбуждения от дыхательного центра продолговатого мозга к рядом расположенному сосудодвигательному центру. Поскольку частота импульсов меняется в зависимости от фаз дыхательного цикла, влияние симпатических и парасимпатических нервов на сердце также меняется.

Нарушения ритма, связанные с блокадой проведения сигналов по проводящей системе сердца

Синоатриальная блокада

В редких случаях происходит блокада проведения импульса от синусного узла к миокарду предсердий. Это явление иллюстрирует рис. 13–4, на котором наблюдается внезапное исчезновение зубца P электрокардиограммы, что сопровождается остановкой предсердий. Желудочки в это время возбуждаются и сокращаются в новом, атриовентрикулярном ритме, поэтому на электрокардиограмме желудочковые комплексы QRS–T появляются с меньшей частотой, но конфигурация их не изменена.

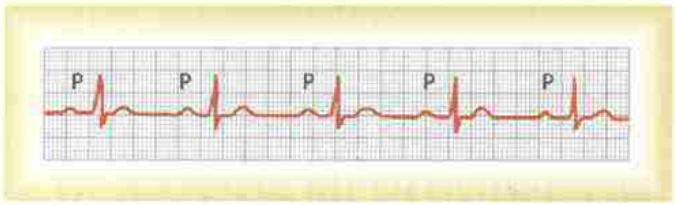


Рис. 13–5

Удлинение интервала P-R во время A-B блокады первой степени (отведение II)

Атриовентрикулярная блокада

Существует только один путь для передачи импульсов от предсердий к желудочкам — *атриовентрикулярный пучок*, который известен также как *пучок Гиса*. Причины, по которым происходит уменьшение проводимости или полная блокада проведения импульсов по пучку Гиса, следующие.

1. *Ишемия A-B узла или A-B пучка* часто замедляет и даже блокирует проведение от предсердий к желудочкам. Недостаточность коронарного кровообращения вызывает ишемию A-B проводящей системы так же, как ишемию миокарда.
2. *Сдавление A-B пучка* рубцовой тканью или кальцификатами может блокировать проведение от предсердий к желудочкам.
3. *Воспалительный процесс в области A-B узла или A-B пучка* может блокировать проведение от предсердий к желудочкам, например при миокардитах, вызванных дифтерией или ревматизмом.
4. *Слишком сильное тормозное влияние блуждающих нервов на сердце* может вызвать блокаду проведения импульсов через A-B узел, например у больных с синокаротидным синдромом, упомянутым ранее в связи с синусовой брадикардией.

Неполная атриовентрикулярная блокада

A-B блокада первой степени – удлинение P-R (или P-Q) интервала. Обычно промежуток времени от *начала* зубца P до *начала* комплекса QRS составляет 0,16 сек. Этот интервал уменьшается при учащении сердцебиений и увеличивается при замедлении ритма сердцебиений. Если продолжительность *интервала P-R* становится более 0,2 сек, у больного диагностируют *неполную A-B блокаду первой степени.*

На рис. 13–5 представлена электрокардиограмма с увеличенным интервалом P-R, продолжительность которого равна 0,3 сек вместо нормальных 0,2 сек и менее. Следовательно, признаком A-B блокады первой степени является только *задержка* проведения от предсердий к желудочкам, а не истинная блокада проведения. Продолжительность интервала P-R редко увеличивается сверх 0,35–0,45 сек, т.к. еще большее снижение проводимости приводит к прекращению передачи сигнала вообще. Полагают, что оценка тяжести ряда сердечных заболеваний (например, *острого ревмокардита*) основывается на измерении интервала P-R.

Рис. 13–6

Выпадение желудочкового комплекса во время A-B блокады второй степени (грудное отведение V_3)

Рис. 13–7

Полная A-B блокада (отведение II)

A-B блокада второй степени. Если проведение импульса по A-B пучку замедлилось настолько, что интервал P-R увеличился до 0,25–0,45 сек, далеко не каждый импульс может пройти к желудочкам. В этом случае предсердный зубец P на электрокардиограмме появляется, а желудочковый комплекс QRS–T отсутствует. Происходит «выпадение» желудочковых комплексов, что характерно для *A-B блокады второй степени.*

На рис. 13–6 интервалы P-R имеют продолжительность 0,3 сек. Видно выпадение желудочкового комплекса в результате нарушения проведения импульса от предсердий к желудочкам.

В одних случаях выпадает каждое второе сокращение желудочков и формируется ритм 2 : 1, при котором на каждые два сокращения предсердий приходится одно сокращение желудочков. В других случаях формируется ритм 3 : 2 или 3 : 1.

A-B блокада третьей степени (полная A-B блокада). Когда проведение импульса от предсердий к желудочкам полностью прекращается, развивается полная A-B блокада.

В этом случае в желудочках спонтанно возникает их собственная импульсация. Обычно источник импульсов локализуется в A-B узле или A-B пучке. Таким образом, зубцы P на электрокардиограмме появляются независимо от комплексов QRS–T, как показано на рис. 13–7. Обратите внимание, что *предсердные зубцы* появляются с частотой 100 уд/мин, в то время как *желудочковые комплексы* имеют частоту мень-

шую, чем 40 уд/мин, т.е. никакой связи между предсердным и желудочковым ритмами нет. Желудочки «ускользают» из-под влияния синусного узла и сокращаются под действием импульсов, возникающих в А-В узле или А-В пучке.

Синдром Адамса–Стокса – «ускользание» желудочков. У некоторых больных с А-В блокадой полный блок проведения внезапно возникает и внезапно проходит. Какой-то период времени импульсы от предсердий к желудочкам проводятся, а затем проведение прекращается. Проходит несколько секунд, минут, часов и даже недель, прежде чем проведение импульса восстановится вновь. Такие приступы чаще возникают у больных с ишемией в области проводящей системы сердца.

Когда А-В проведение прекращается, обычно проходит от 5 до 30 сек, прежде чем желудочки начинают собственную активность. Такая задержка является проявлением *феномена подавления* нижележащих водителей ритма вышележащими. Это значит, что первоначально с развитием А-В блокады автоматия желудочков не проявляется, поскольку в норме она была подавлена более частой импульсацией, поступающей из предсердий. Затем через несколько секунд в какой-либо части системы Пуркинье ниже места блокады (обычно в дистальной части А-В узла или в А-В пучке) начинается ритмическая импульсация с частотой от 15 до 40 имп/мин. Этот участок становится водителем ритма для желудочков, и они начинают сокращаться с той же частотой. Это явление называют *«ускользанием» желудочков.*

Поскольку мозг при отсутствии кровоснабжения сохраняет функциональную активность не более 4–7 сек, большинство больных теряют сознание, если остановка сердца длится 5–30 сек. Обморок продолжается до тех пор, пока не произойдет «ускользание» желудочков. Редкий ритм сокращения желудочков после «ускользания» оказывается достаточным, чтобы вернуть больному сознание. Эти периодические кратковременные обмороки известны как *синдром Адамса–Стокса.*

К сожалению, остановка сердца в начале полной А-В блокады может быть слишком долгой. В этих случаях асистолия становится опасной и может привести к смерти больного, поэтому большинство таких пациентов снабжают *искусственными водителями ритма* (вживленными под кожу миниатюрными электростимуляторами, питающимися от батарейки). Электростимулятор генерирует ритмические импульсы, которые подаются на электроды в области правого желудочка и контролируют частоту сокращения желудочков.

Неполная внутрижелудочковая блокада (электрическая альтернация)

Те же факторы, которые вызывают А-В блокаду, могут привести к блокаде проведения импульса в периферических отделах системы Пуркинье желудочков. На рис. 13–8 показано состояние, известное как *электрическая альтернация*, связанное с неполной внутрижелудочковой блокадой проведения каждого второго сердечного импульса. На электрокардиограмме заметна также *тахикардия* (учащение сердечного ритма), которая, очевидно, и является причиной блокады: если частота сердечных сокращений слишком высокая, отдельные участки системы Пуркинье не могут выходить из рефрактерного состояния достаточно быстро, чтобы участвовать в проведении каждого последующего импульса. Кроме того, к неполной внутрижелудочковой блокаде и электрической альтернации могут привести такие факторы, как ишемия, миокардиты, токсическое влияние дигиталиса.

Внеочередные сокращения (экстрасистолия)

Внеочередное сокращение сердца возникает раньше, чем ожидалось нормальное очередное сокращение. Такое преждевременное сокращение называют также *экстрасистолой*, или *эктопическим сокращением.*

Причины экстрасистолии. Чаще всего внеочередные сокращения возникают в результате активности *эктопического очага*, которая проявляется в любой момент на фоне основного сердечного рит-

Рис. 13–8

Частичная внутрижелудочковая блокада – электрическая альтернация (отведение III)

Рис. 13–9

Предсердная экстрасистола (отведение I)

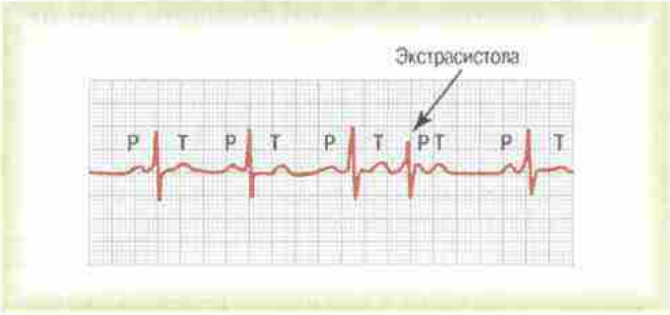


Рис. 13–10

Экстрасистола из А-В узла (отведение III)

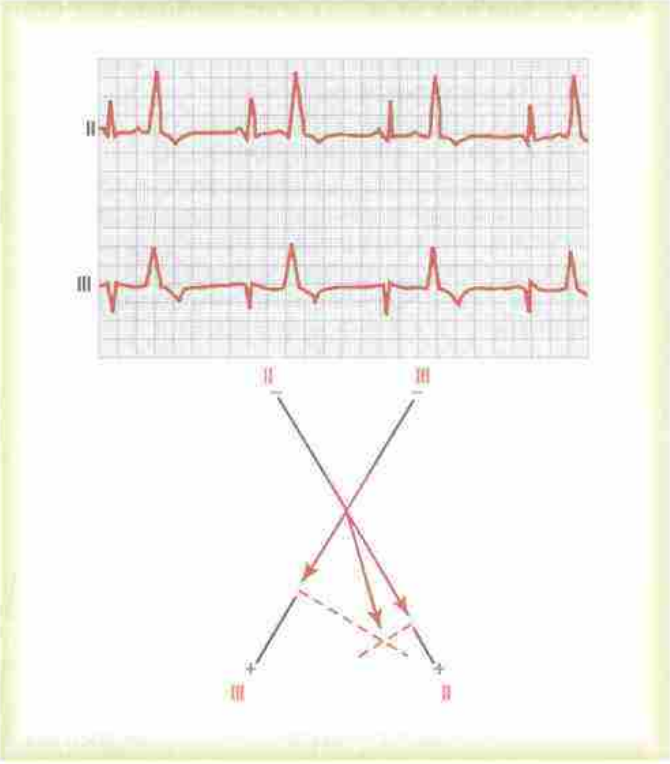


Рис. 13–11

Желудочковая экстрасистола в виде измененного высокоамплитудного комплекса QRS–T (отведения II и III). Ось внеочередного комплекса, построенная в соответствии с правилами векторного анализа (см. главу 12). Направление оси указывает на локализацию источника экстрасистолы в области основания желудочков

ма. Причины, способствующие формированию эктопических очагов, следующие: (1) локальные зоны ишемии; (2) небольшие кальцификаты, которые механически раздражают близлежащие миокардиальные волокна; (3) раздражающее действие токсинов на клетки А-В узла, системы Пуркинье или миокардиальные волокна (например, никотин, кофеин, ряд лекарственных препаратов). Экстрасистолы часто возникают при катетеризации сердца, особенно правого желудочка, за счет механического раздражения эндокарда.

Предсердные экстрасистолы

На рис. 13–9 показана единичная предсердная экстрасистола. Зубец P внеочередного комплекса возникает раньше времени в цикле сердца. Интервал P-R укорочен, указывая на то, что эктопический очаг расположен в предсердии вблизи А-В узла. Интервал между внеочередным комплексом и следующим очередным слегка удлинен. Это так называемая *компенсаторная пауза*. Одна из причин появления компенсаторной паузы следующая: внеочередной импульс возникает на некотором удалении от синусного узла, распространяется к нему по миокарду предсердия и вызывает его возбуждение. Следовательно, во внеочередном цикле синусный узел возбуждается позднее, поэтому следующее очередное возбуждение также возникнет позднее.

Предсердные экстрасистолы часто возникают у практически здоровых людей. В частности, они встречаются у спортсменов, чьи сердца находятся в отличном состоянии. Способствуют появлению экстрасистол такие факторы, как курение, недосыпание, потребление большого количества кофе, алкоголя, а также прием различных лекарственных препаратов.

Дефицит пульса. Если сердце сокращается преждевременно и желудочки не успевают наполниться кровью, ударный объем во время внеочередного сокращения уменьшен или даже почти отсутствует. В этом случае пульсовая волна, проходящая по периферическим артериям, настолько слаба, что пульс на лучевой артерии не пальпируется. Частота пульса оказывается меньше, чем частота сердечных сокращений.

Экстрасистолы, возникающие за счет А-В узла или А-В пучка

На рис. 13–10 показано внеочередное возбуждение желудочков за счет импульса, возникшего в А-В узле или А-В пучке. Зубец P на его привычном месте отсутствует. На электрокардиограмме видно, что он накладывается на комплекс QRS–T. Дело в том, что импульс из эктопического очага распространяется одновременно и в сторону предсердий, и в сторону желудочков, поэтому зубец P вызывает некоторое искажение комплекса QRS–T, хотя сам как таковой не выявляется. В общем, этот тип экстрасистол имеет те же причины и такое же значение, что и предсердные экстрасистолы.

Желудочковые экстрасистолы

На рис. 13–11 представлена электрокардиограмма, на которой желудочковые экстрасистолы перемежаются с нормальными циклами возбуждения. Желудочковые экстрасистолы характеризуются следующими электрокардиографическими признаками.

1. Комплекс QRS обычно удлинен, т.к. импульс распространяется по сократительным волокнам, скорость проведения в которых меньше, чем в волокнах Пуркинье.

Рис. 13–12

Предсердная пароксизмальная тахикардия — начало в средней части записи (отведение I)

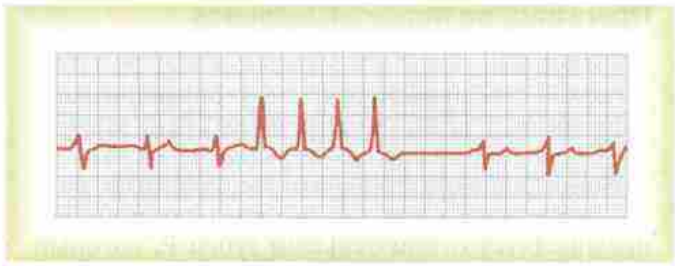


Рис. 13–13

Желудочковая пароксизмальная тахикардия (отведение III)

2. Комплекс QRS имеет высокую амплитуду. Это объясняется следующим образом: в норме возбуждение распространяется в обоих желудочках практически одновременно. Следовательно, волны деполяризации в двух частях сердца — противоположной полярности по отношению друг к другу — частично нейтрализуют друг друга на электрокардиограмме. При появлении желудочковой экстрасистолы волна деполяризации почти всегда распространяется только в одном направлении (один желудочек деполяризуется раньше другого); эффект нейтрализации не возникает; регистрируются высокоамплитудные потенциалы, как показано на рис. 13–11.
3. Зубец Т желудочковой экстрасистолы практически всегда имеет полярность, противоположную комплексу QRS. *Медленное распространение импульса* по миокарду приводит к тому, что участки сердечной мышцы, которые деполяризовались первыми, первыми же начинают реполяризоваться. В этом случае вектор реполяризации направлен в сторону, противоположную вектору деполяризации.

В ряде случаев желудочковые экстрасистолы не оказывают существенное влияние на насосную функцию сердца. Они могут возникнуть при курении и других видах легкой интоксикации, употреблении кофе, нарушениях сна и даже эмоциональном возбуждении. Опасность представляют собой желудочковые экстрасистолы, которые возникают за счет импульсации и циркуляции сигналов вокруг ишемических и инфарктных зон. В этих случаях, как показывает статистика, у больных наблюдается высокая вероятность развития спонтанной фибрилляции желудочков, приводящей к летальному исходу. Иногда одна только желудочковая экстрасистола может вызвать фибрилляцию желудочков и смерть. Это касается, прежде всего, экстрасистол, возникающих в так называемый уязвимый период — во время зубца, когда идет восстановление кардиомиоцитов после рефрактерности (что объясняется в этой главе далее).

Векторный анализ происхождения источника желудочковой экстрасистолы. Принципы векторного анализа изложены в главе 12. Используя эти принципы, по электрокардиограмме, представленной на рис. 13–11, можно определить источник внеочередного возбуждения желудочков. Прежде всего, обращаем внимание, что экстрасистолические потенциалы в отведениях II и III положительные. Отложим величину этих потенциалов на оси отведений II и III и построим результирующий QRS-вектор. На схеме в нижней части рис. 13–11 видно, что отрицательный конец QRS-вектора экстрасистолического комплекса соответствует основанию сердца, а положительный конец направлен в сторону верхушки сердца. Следовательно, деполяризация во время экстрасистолы начиналась в миокарде основания желудочков — и именно там находится очаг эктопического возбуждения.

Пароксизмальная тахикардия

Нарушения, возникшие в различных участках сердца, включая предсердия, желудочки, систему Пуркинье, могут привести к возникновению частой ритмической импульсации, которая затем распространяется по сердцу во всех направлениях. Полагают, что эта импульсация чаще формируется за счет повторяющегося кругового движения волны возбуждения в каком-либо участке сердца — по механизму повторного входа (re-entry).

Термин *«пароксизмальная тахикардия»* означает внезапное увеличение частоты сердечных сокращений, и этот пароксизм продолжается несколько секунд, минут, часов и более. Затем это состояние прекращается так же внезапно, как и началось, и вновь устанавливается нормальный синусовый ритм.

Приступ пароксизмальной тахикардии можно остановить, вызвав вагусный рефлекс. Так, например, давление на шею в области каротидного синуса может вызвать вагусное торможение сердца и прекратить пароксизм. Применяются и различные лекарственные препараты, чаще квинидин и лидокаин, которые уменьшают проницаемость клеточных мембран для ионов натрия во время генерации потенциалов действия кардиомиоцитами. Это способствует прекращению очаговой ритмической активности, вызывающей приступ тахикардии.

Предсердная пароксизмальная тахикардия

На рис. 13–12 представлена электрокардиограмма, в средней части которой происходит внезапное учащение сердечного ритма с 95 до 150 уд/мин. При внимательном рассмотрении видно, что во время тахикардии комплексу QRS–T предшествует отрицательный зубец P, который частично накладывается на зубец T предыдущего комплекса. Все это указывает, что источник пароксизмальной тахикардии находится в предсердии, но вдали от синусного узла, поскольку полярность зубца P изменена.

Пароксизмальная тахикардия из A-B узла. Причиной пароксизмальной тахикардии может быть аномальный ритм, возникающий в области A-B узла. При этом комплексы QRS–T практически не изменены, а зубец P отсутствует или выражен слабо.

Предсердная и атриовентрикулярная формы пароксизмальной тахикардии, называемые также *наджелудочковой тахикардией*, обычно встречаются у молодых, практически здоровых лиц, у которых эта предрасположенность с возрастом проходит. Наджелудочковая тахикардия сопровождается чувством страха, вызывает приступ слабости, но очень редко наносит существенный вред здоровью.

Желудочковая пароксизмальная тахикардия

На рис. 13–13 показан типичный кратковременный пароксизм желудочковой тахикардии. На электрокардиограмме видна серия желудочковых экстрасистол, следующих одна за другой практически без перерыва.

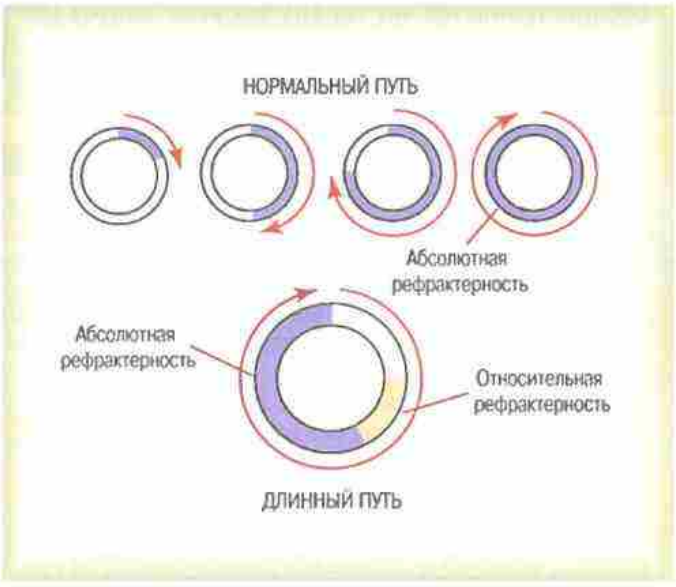


Рис. 13–14

Круговое движение возбуждения. В верхней части — однократное проведение импульса по короткому пути. В нижней части — повторный вход и циркуляция импульса по длинному пути

Желудочковая пароксизмальная тахикардия является серьезным нарушением сердечного ритма по двум причинам. Во-первых, этот тип тахикардии развивается на фоне ишемического повреждения миокарда желудочков. Во-вторых, желудочковая тахикардия *очень часто вызывает возникновение фибрилляции желудочков*, что будет обсуждаться в следующем разделе.

Иногда токсическое действие *дигиталиса* (сердечного гликозида, который используется для лечения ряда сердечных заболеваний) приводит к формированию эктопических очагов возбуждения и, как следствие — к желудочковой тахикардии. *Квинидин*, наоборот, вызывая увеличение продолжительности рефрактерного периода и порога возбуждения сердечной мышцы, блокирует эктопические очаги и нормализует сердечный ритм.

Фибрилляция желудочков

Самым тяжелым нарушением сердечного ритма является *фибрилляция желудочков*. Если она продолжается дольше 1–3 мин, то летальный исход неизбежен. Причиной фибрилляции желудочков становятся сердечные импульсы, которые возникают повсеместно в мышечной массе желудочков, вызывая возбуждение в одном участке миокарда, затем в другом, в третьем и т.д. — и в результате возвращаются к начальному участку, возбуждая его повторно. Таким образом, импульсы хаотично циркулируют, возбуждая участок сердечной мышцы снова и снова. Создаются множество мелких очагов в миокарде, которые сокращаются, в то время как множество других мелких очагов находятся в состоянии расслабления. Координированное, синхронное сокращение всех кардиомиоцитов, так необходимое для нормальной насосной функции сердца, становится невозможным. Несмотря на непрерывную циркуляцию возбуждения в миокарде, желудоч-

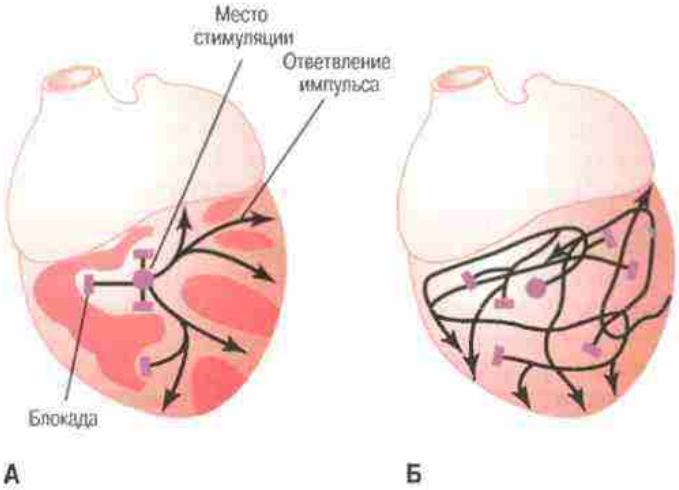


Рис. 13–15

А. Начало развития фибрилляции (отдельные участки миокарда в состоянии рефрактерности). **Б.** Беспорядочное проведение импульсов в желудочках во время фибрилляции

ки не увеличиваются и не уменьшаются в объеме, а пребывают в состоянии некоторого частичного сокращения, потеряв способность перекачивать кровь в артерии. Уже через 4–5 сек после начала фибрилляции человек теряет сознание, а буквально через несколько минут в организме начинается необратимая гибель клеток.

Внезапное начало фибрилляции желудочков может спровоцировать множество факторов. Ритм сердечных сокращений может быть совершенно нормальным, а через секунду желудочки сердца оказываются в состоянии фибрилляции. Факторами, которые с большой долей вероятности вызывают фибрилляцию желудочков, являются: (1) внезапный электрошок; (2) ишемия миокарда.

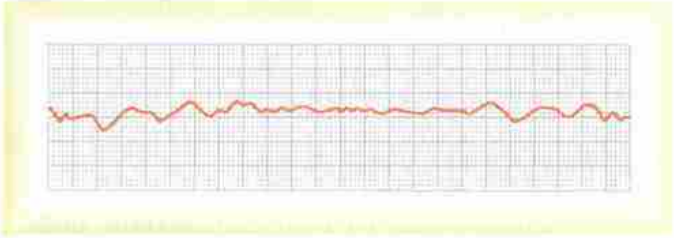


Рис. 13–16

Фибрилляция желудочков (отведение II)

Феномен re-entry — круговое движение возбуждения как механизм развития фибрилляции

Когда *нормальный* сердечный импульс распространяется в здоровом сердце, весь миокард желудочков приходит в состояние рефрактерности, и дальнейшее распространение импульса прекращается. Только следующий потенциал действия, возникающий в синусном узле, может вызвать новую волну возбуждения в сердце.

Однако в некоторых случаях нормальный процесс распространения возбуждения нарушается. Попробуем выяснить основные причины, приводящие к круговому движению возбуждения в миокарде, которое ведет к развитию фибрилляции.

На рис. 13–14 показаны несколько фрагментов сердечной мышцы в виде срезов кольцевой формы. Предположим, действие стимула произошло в точке, соответствующей 12 часам, *импульс распространяется только в одном направлении* по часовой стрелке, пока вновь не дойдет до этой же точки. Если начальный участок миокарда в это время все еще возбужден и находится в рефрактерном состоянии, дальнейшее проведение импульса прекращается, т.к. миокард в состоянии рефрактерности не может генерировать импульсы повторно. Однако существуют три условия, в которых импульс может циркулировать по кругу, осуществляя повторный вход (re-entry), многократно возбуждая все тот же фрагмент миокарда.

Во-первых, если *круговой путь оказывается слишком длинным*, то к тому времени как импульс вернется в точку 12 часов, рефрактерный период начального участка миокарда уже закончится и станет возможной повторная генерация импульса.

Во-вторых, если длина пути не меняется, но *скорость проведения импульса уменьшается*, больше времени требуется на возвращение импульса в точку 12 часов. За это время рефрактерный период начального участка миокарда уже закончится и станет возможной повторная генерация импульса.

В-третьих, если произойдет *существенное укорочение рефрактерного периода сердечной мышцы*, то станет возможной также повторная генерация импульса и круговое движение волны возбуждения в миокарде.

Все эти условия возникают в различных патологических состояниях сердца человека, а именно: (1) удлинение пути при дилатации сердца; (2) уменьшение скорости проведения при: (а) блокаде системы Пуркинье, (б) ишемии миокарда, (в) гиперкалиемии, (г) действии многих других факторов; (3) укорочение рефрактерного периода может возникнуть под действием различных веществ (например, норадреналина) или в результате ритмической электростимуляции сердечной мышцы. Таким образом, при различных нарушениях сердечной деятельности механизм re-entry может вызвать патологические изменения сократительной функции желудочков, а также ритма их сокращений.

Цепная реакция как механизм развития фибрилляции

Во время фибрилляции желудочков можно видеть беспорядочное распространение отдельных мелких волн сокращения миокарда. Однако они вызваны не единичными импульсами, идущими по кругу, как показано на рис. 13–14. Многочисленные эктопические очаги генерируют серии импульсов с высокой частотой, и формирование фронта волны сокращения напоминает цепную реакцию. Чтобы лучше понять механизм развития фибрилляции, рассмотрим действие на сердце переменного тока частотой 60 Гц.

Фибрилляция, вызванная переменным током частотой 60 Гц. Центральная часть желудочков на рис. 13–15А подверглась действию переменного тока частотой 60 Гц через стимулирующие электроды. Первый раздражающий стимул вызвал волну деполяризации, которая распространяется во всех направлениях, оставляя кардиомиоциты в области электродов в рефрактерном состоянии. Примерно через 0,25 сек часть кардиомиоцитов начала выходить из состояния рефрактерности.

На рис. 13–15А участки миокарда, возбудимость которых восстановилась после рефрактерного периода, показаны светлой окраской, в то время как темноокрашенные зоны — это все еще рефрактерные участки миокарда. Следовательно, продолжающаяся стимуляция желудочков переменным током в месте наложения электродов вызывает импульсацию, которая распространяется теперь не во всех направлениях, а

только в возбудимых участках миокарда (светло-окрашенные зоны). На границе с рефрактерными зонами проведение импульсов блокируется. Затем ряд событий, стремительно развивающихся в определенной последовательности, приводят в итоге к фибрилляции.

Во-первых, блокада проведения импульсов в одних направлениях на фоне нормального проведения в других направлениях создает условия для повторного входа сигналов и *кругового движения волны деполяризации по сердцу, но только по одному и тому же «проторенному» пути.*

Во-вторых, высокая частота стимуляции сердца вызывает два важных изменения состояния миокарда, каждое из которых способствует круговому движению импульсов: (1) *уменьшение скорости проведения*, что увеличивает время прохождения импульса по сердцу; (2) *укорочение рефрактерного периода*, что способствует быстрой повторной генерации импульса в одном и том же участке миокарда.

В-третьих, одна из наиболее важных особенностей фибрилляции — *ответвление импульсов*, как показано на рис. 13–15А. Когда волна деполяризации достигает зоны рефрактерности, она с двух сторон огибает рефрактерную зону и таким образом разветвляется. Вместо одного импульса возникают два. Затем, когда каждый из них достигает другой рефрактерной зоны, он в свою очередь тоже разветвляется, генерируя два импульса, и т.д. Таким образом, в миокарде непрерывно возникают новые многочисленные фронты деполяризации по принципу цепной реакции, пока, наконец, весь миокард желудочков не будет представлять собой структуру, в которой многочисленные мелкие волны деполяризации распространяются в разных направлениях одновременно. Эта нерегулярная электрическая активность и разветвление импульсов приводит к *увеличению длины проводящих маршрутов, что является одним из факторов, поддерживающих фибрилляцию.* Кроме того, нерегулярным оказывается и непрерывное формирование многочисленных мелких рефрактерных зон в миокарде.

Итак, мы проанализировали механизм замыкания порочного круга: все больше импульсов возникает в миокарде, что приводит к формированию все большего числа рефрактерных зон, благодаря которым возникает все больше возможностей для ответвления импульсов и увеличения их числа. В итоге как только какой-нибудь участок миокарда выходит из состояния рефрактерности, сразу происходит повторный вход возбуждающих импульсов в этот же участок миокарда.

На рис. 13–15Б показан финальный этап развития фибрилляции. Можно видеть многочисленные пути распространения импульсов, следующие во всех направлениях; разветвление и умножение числа импульсов в одних участках миокарда и блокаду проведения импульсов на границе рефрактерных зон. И действительно, оказывается достаточно одного-единственного удара электрическим током во время «уязвимого периода» в сердце, чтобы запустить цепной механизм развития фибрилляции.

Электрокардиограмма во время фибрилляции желудочков

Электрокардиограмма во время фибрилляции желудочков представлена на рис. 13–16. Видны частые, но нерегулярные волны, отличающиеся друг от друга формой и амплитудой. В течение первых нескольких секунд от начала фибрилляции, когда сравнительно большие массы миокарда сокращаются еще одновременно, на электрокардиограмме видны нерегулярные волны с амплитудой примерно 0,5 мВ. Еще через несколько секунд крупные волны электрической активности исчезают и появляются низкоамплитудные частые колебания, также нерегулярные. В это время в желудочках сокращается от 30 до 50 мелких участков миокарда одновременно; электрокардиографический потенциал постоянно и резко меняется, т.к. электрические токи в сердце текут то в одном, то в другом направлении, не повторяясь в виде специфических циклов.

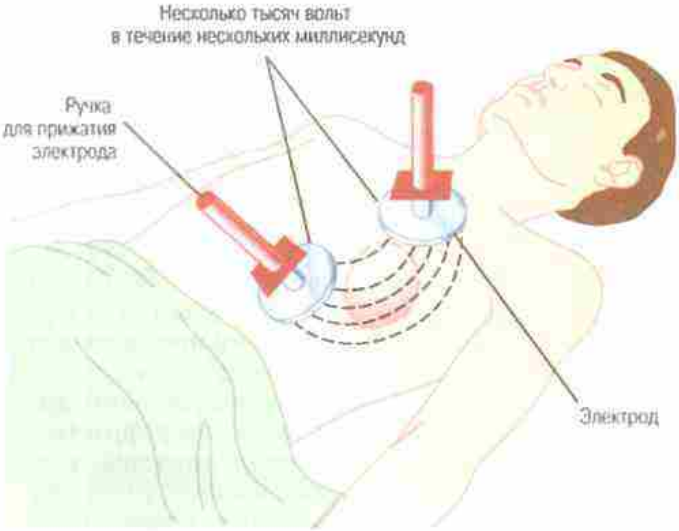
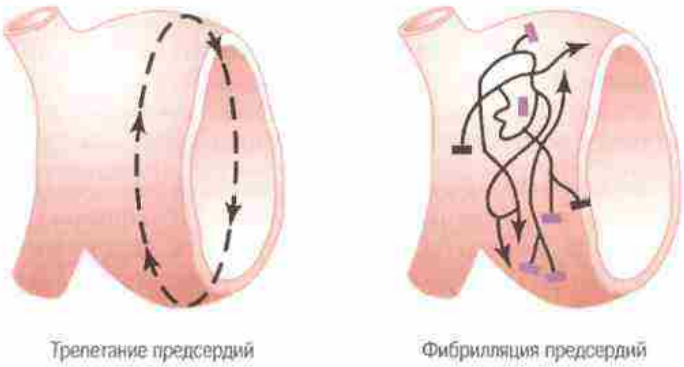


Рис. 13–17

Пропускание электрического тока через грудную клетку для прекращения фибрилляции

Рис. 13–18

Фибрилляция предсердий (отведение I). Видны только желудочковые комплексы QRS–T



Трепетание предсердий Фибрилляция предсердий

Рис. 13–19

Пути распространения импульсов во время трепетания предсердий и фибрилляции предсердий

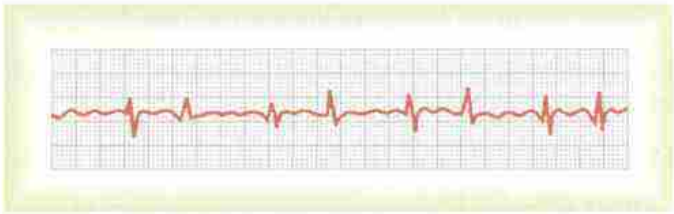


Рис. 13–20

Трепетание предсердий (отведение I). Соотношение предсердного и желудочкового ритмов 2 : 1 и 3 : 1

Через 20–30 сек вольтаж колебаний на электрокардиограмме составляет от 0,2 до 0,3 мВ; в течение 10 мин могут регистрироваться потенциалы величиной всего 0,1 мВ и ниже. Как уже было сказано, прекращение насосной функции желудочков во время фибрилляции приводит к смерти, и только интенсивная терапия, такая как немедленная дефибрилляция, может остановить этот патологический процесс.

Электрошоковая дефибрилляция желудочков

При непосредственном действии переменного тока на сердце практически всегда развивается фибрилляция желудочков. Однако переменный ток высокого напряжения, в течение долей секунды проходя через сердце, прекращает фибрилляцию, ввергая весь миокард желудочков в рефрактерное состояние одновременно. Это происходит при пропускании высоковольтного разряда через электроды большой площади, расположенные на грудной клетке с двух сторон от сердца. Электрический ток проникает к миокардиальным волокнам желудочков, стимулирует все участки миокарда одновременно, приводя их в состояние рефрактерности. Все потенциалы действия прекращаются, и сердце остается в состоянии полного покоя в течение 3–5 сек. После этого появляются сердцебиения, но уже под влиянием единого водителя ритма, чаще всего — синусного узла. Однако эктопический очаг, который вызвал развитие фибрилляции по механизму повторного входа, может сохраниться. В этом случае фибрилляция желудочков немедленно возобновляется.

Фибрилляция желудочков обычно прекращается, если через электроды, расположенные на грудной клетке по обе стороны от сердца, проходит переменный ток частотой 60 Гц и напряжением 110 В в течение 0,1 сек. Такой же эффект дает постоянный ток напряжением 1000 В, действующий в течение нескольких тысячных долей секунды. Наложив электроды на поверхность грудной клетки, как показано на рис. 13–17, сначала заряжают электрический конденсатор большой емкости до нескольких тысяч вольт. Затем в течение нескольких тысячных долей секунды конденсатор разряжается, и ток, проходя через электроды, поступает к сердцу. В нашей лаборатории наркотизированную собаку подвергали дефибрилляции через грудную стенку 130 раз, и после этого животное выживало и находилось в совершенно нормальном состоянии.

Ручной массаж сердца (сердечно-легочная реанимация) в помощь дефибрилляции

Если через 1 мин после начала фибрилляции желудочков дефибрилляция не произведена, сердце оказывается слишком слабым, чтобы подвергаться дефибрилляции, т.к. все это время миокард был лишен кровоснабжения и притока питательных веществ. Однако восстановить сердечную деятельность еще можно. Для этого необходимо предварительно сделать ручной массаж сердца (ритмическое сдавливание сердца рукой), а затем производить дефибрилляцию. Во время ручного массажа сердца небольшие объемы крови поступают в аорту, и коронарный кровоток возобновляется. После нескольких минут ручного массажа дефибрилляция часто бывает успешной. Известны случаи, когда ручной массаж сердца продолжался 90 мин, затем дефибрилляция привела к полному восстановлению сердечной деятельности.

Массаж сердца можно производить, не вскрывая грудную клетку. Техника закрытого массажа сердца проста: на фоне искусственного дыхания производится периодическое сильное давление на грудную клетку. Закрытый массаж сердца и дефибрилляция являются первейшими способами *сердечно-легочной реанимации.*

Прекращение кровоснабжения головного мозга на срок более 5–8 мин обычно приводит к необратимому нарушению мозговой деятельности и повреждению ткани мозга. Даже если сердечная деятельность будет восстановлена, больной может умереть или продолжит жить с необратимыми нарушениями корковых функций.

Фибрилляция предсердий

Напомним, что за исключением проводящего пути, которым является А-В пучок, миокард пред-

сердий отделен от миокарда желудочков фиброзной перегородкой, поэтому фибрилляция желудочков не всегда сопровождается фибрилляцией предсердий. Точно так же фибрилляция предсердий часто развивается без сопутствующей фибрилляции желудочков, как показано в правой части рис. 13–19.

Механизм развития фибрилляции предсердий — такой же, как и механизм развития фибрилляции желудочков. Частой причиной фибрилляции предсердий является их растяжение, связанное или с повреждением А-В клапанов, или с развитием желудочковой недостаточности. И то, и другое приводит к растяжению предсердий избыточным объемом крови. При этом удлиняется путь проведения импульсов по миокарду предсердий и уменьшается скорость проведения, что способствует развитию фибрилляции.

Характеристика насосной функции предсердий во время фибрилляции. Во время фибрилляции предсердий нарушается их насосная функция так же, как нарушается насосная функция желудочков во время фибрилляции желудочков. Предсердия перестают служить наполняющим насосом для желудочков. Но поскольку кровь из предсердий пассивно наполняет желудочки, эффективность насосной функции желудочков уменьшается всего на 20–30%. Таким образом, в отличие от фибрилляции желудочков, которая приводит к летальному исходу, больные с фибрилляцией предсердий могут жить в течение многих месяцев и даже лет, несмотря на снижение эффективности сердца как насоса.

Электрокардиограмма при фибрилляции предсердий. На рис. 13–18 представлена электрокардиограмма, зарегистрированная во время фибрилляции предсердий. Многочисленные мелкие волны деполяризации распространяются во всех направлениях по миокарду предсердий. Поскольку эти волны слабые и многие из них имеют противоположную полярность, обычно они почти полностью нейтрализуют друг друга, поэтому на электрокардиограмме вместо зубцов Р можно видеть только высокочастотные низкоамплитудные предсердные волны. И наоборот, комплексы QRS–T не изменены (если только нет серьезной патологии желудочков), но появляются они нерегулярно, о чем будет сказано далее.

Нерегулярный желудочковый ритм во время фибрилляции предсердий. Во время фибрилляции импульсы от предсердий поступают к А-В узлу нерегулярно. Поскольку А-В узел не может пропускать последующий импульс ранее, чем через 0,35 сек после предыдущего, интервал между сокращениями желудочков должен быть не менее 0,35 сек.

Затем проходит дополнительный и непостоянный интервал от 0 до 0,6 сек, прежде чем очередной предсердный импульс достигнет А-В узла. Таким образом, промежуток времени между сокращениями желудочков варьирует от минимального 0,35 сек до максимального 0,95 сек. Такие сердцебиения, возникающие крайне нерегулярно, являются одним из клинических признаков фибрилляции предсердий. Кроме того, поскольку фибрилляторные импульсы в предсердиях возникают с большой частотой, желудочки также возбуждаются в частом ритме — обычно от 125 до 150 имп/мин.

Лечение фибрилляции предсердий с помощью электрошока. Фибрилляцию предсердий, так же как и фибрилляцию желудочков, можно прервать действием электрошока. Выполняют этот прием так же, как и при фибрилляции желудочков: одиночный сильный электрический разряд пропускают через сердце. При этом сердечная мышца на несколько секунд переходит в рефрактерное состояние, затем часто устанавливается нормальный ритм сердечных сокращений.

Трепетание предсердий

Трепетание предсердий — еще одно патологическое состояние, вызванное круговым движением импульсов в миокарде предсердий. Оно отличается от фибрилляции тем, что электрические импульсы циркулируют в миокарде предсердий ритмично, по одному и тому же довольно длинному пути, как показано на схеме в левой части рис. 13–19. Трепетание предсердий становится причиной слишком частых сокращений предсердий — обычно от 200 до 350 уд/мин. Однако поскольку одна стенка предсердий сокращается, а другая одновременно расслабляется, предсердия перекачивают незначительный объем крови. Более того, импульсы поступают к А-В узлу с частотой гораздо большей, чем узел может пропустить к желудочкам, поэтому благодаря длительному рефрактерному периоду А-В узла и А-В пучка к желудочкам проходит только часть предсердных импульсов. Наблюдается следующее соотношение предсердного и желудочкового ритма: 2 : 1 или 3 : 1.

На рис. 13–20 представлена электрокардиограмма, типичная для трепетания предсердий. Зубцы Р четко выражены, поскольку примерно половина мышечной массы предсердий сокращается одновременно. Однако только каждый второй или каждый третий зубец Р сопровождается комплексом QRS–T, демонстрируя ритм 2 : 1 или 3 : 1.

Остановка сердца

Самым серьезным последствием нарушения функций проводящей системы является *остановка сердца*. Это происходит в результате полного прекращения генерации электрических импульсов в сердце.

Остановка сердца особенно часто происходит *при глубоком наркозе*, когда у больного развивается тяжелая гипоксия из-за недостаточной вентиляции легких. Гипоксия приводит к нарушению механизмов, поддерживающих ионные электрохимические градиенты в мышечных волокнах и волокнах проводящей системы. Возбудимость их снижается настолько, что происходит полное подавление автоматии сердца.

В этих случаях продолжительная сердечно-легочная реанимация (в течение многих минут и даже часов) бывает успешной и завершается восстановлением нормального сердечного ритма. Если же остановка сердца вызвана тяжелыми нарушениями функций сердечной мышцы, она может привести к смерти. Однако ритмическая стимуляция сердца с помощью *имплантированного искусственного водителя ритма* может поддерживать жизнь таких больных в течение нескольких месяцев или лет.

Литература

Al-Khatib S.M., LaPointe N.M., Kramer J.M., Califf R.M. What clinicians should know about the QT interval. JAMA 289:2120, 2003.

Armoundas A.A., Tomaselli G.F., Esperer H.D. Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans. J Am Coll Cardiol 40:207, 2002.

Bigi R., Cortigiani L., Desideri A. Exercise electrocardiography after acute coronary syndromes: still the first testing modality? Clin Cardiol 8:390, 2003.

Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P. et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). J Am Soc Echocardiogr 16:1091, 2003.

Cohn P.F., Fox K.M., Daly C. Silent myocardial ischemia. Circulation 108:1263, 2003.

Falk R.H. Atrial fibrillation. N Engl J Med 344:1067, 2001.

Frenneaux M.P. Assessing the risk of sudden cardiac death in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. Heart 90:570, 2004.

Greenland P., Gaziano J.M. Clinical practice: selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. N Engl J Med 349:465, 2003.

Hurst J.W. Current status of clinical electrocardiography with suggestions for the improvement of the interpretive process. Am J Cardiol 92:1072, 2003.

Jalife J. Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance. Annu Rev Physiol 62:25, 2000.

Lee T.H., Boucher C.A. Clinical practice: noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. N Engl J Med 344:1840, 2001.

Lehmann M.H., Morady F. QT interval: metric for cardiac prognosis? Am J Med 115:732, 2003.

Levy S. Pharmacologic management of atrial fibrillation: current therapeutic strategies. Am Heart J 141(2 Suppl): S15, 2001.

Marban E. The surprising role of vascular K(ATP) channels in vasospastic angina. J Clin Invest 110:153, 2002.

Maron B.J. Sudden death in young athletes. N Engl J Med 349:1064, 2003.

Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. Nature 415:219, 2002.

Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 350:1013, 2004.

Swynghedauw B., Baillard C., Milliez P. The long QT interval is not only inherited but is also linked to cardiac hypertrophy. J Mol Med 81:336, 2003.

Topol E.J. A guide to therapeutic decision-making in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 41(4 Suppl S):S123, 2003.

Wang K., Asinger R.W., Marriott H.J. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. N Engl J Med 349:2128, 2003.

Yan G.X., Lankipalli R.S., Burke J.F. et al. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance. J Am Coll Cardiol 42:401, 2003.

Zimetbaum P.J., Josephson M.E. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. N Engl J Med 348:933, 2003.

Zipes D.P., Jalife J. Cardiac Electrophysiology, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999.

Кровообращение

14. Общий обзор системы кровообращения. Биофизические основы давления, объемного кровотока и сопротивления

15. Растяжимость сосудов и функции артериальной и венозной систем

16. Микроциркуляция и лимфатическая система: обмен воды в капиллярах, тканевая жидкость и отток лимфы

17. Местная и гуморальная регуляция тканевого кровотока

18. Нервная регуляция кровообращения. Быстрые механизмы регуляции артериального давления

19. Ведущая роль почек в долговременной регуляции артериального давления и развитии гипертонии. Объединенная система регуляции давления

20. Сердечный выброс, венозный возврат и их регуляция

21. Кровоток в скелетных мышцах и сердечный выброс во время физической нагрузки. Коронарный кровоток и ишемическая болезнь сердца

22. Сердечная недостаточность

23. Клапаны сердца и тоны сердца. Пороки клапанов и врожденные пороки сердца

24. Циркуляторный шок. Физиологические основы лечения

ГЛАВА 14

Общий обзор системы кровообращения. Биофизические основы давления, объемного кровотока и сопротивления

Функцией кровообращения является обеспечение всех потребностей тканей: транспорт питательных веществ к тканям, транспорт конечных продуктов метаболизма от тканей, перенос гормонов от одних тканей к другим. Другими словами, постоянство состава тканевой жидкости, необходимое для оптимального существования и функционирования клеток организма, поддерживается за счет кровообращения.

Объемный кровоток в большинстве тканей контролируется в соответствии с их метаболическими потребностями. Сердечная деятельность и системное кровообращение, в свою очередь, должны обеспечивать необходимый сердечный выброс и уровень артериального давления, чтобы поддерживать адекватный кровоток в тканях. Каковы же механизмы регуляции объемного кровотока и как они соотносятся с другими функциями кровообращения? Эти вопросы обсуждаются в данной главе.

Физические характеристики кровообращения

Как показано на рис. 14–1, вся система кровообращения делится на *системное кровообращение* и *легочное кровообращение*. Поскольку системное кровообращение снабжает кровью все ткани организма, кроме легких, его называют также *большим*, или *периферическим, кругом кровообращения*.

Функциональные участки системы кровообращения. Прежде чем приступить к обсуждению функций системы кровообращения, очень важно понять функциональное значение отдельных ее участков.

Функцией *артерий* является подача крови к тканям *под большим давлением*. Поскольку кровь течет в артериях с большой скоростью, артерии имеют прочную сосудистую стенку.

Артериолы являются мелкими концевыми ветвями артериального русла и *контролируют поступление крови в капилляры*. Артериолы имеют сравнительно толстую гладкомышечную стенку, при сокращении которой просвет артериол может полностью закрываться. При расслаблении артериол их просвет увеличивается в несколько раз, что позволяет существенно увеличить объем крови, поступающей в сосудистое русло различных тканей в соответствии с их потребностями.

Функцией *капилляров* является осуществление обмена воды, питательных веществ, электролитов, гормонов и других веществ между кровью и тканевой жидкостью, поэтому стенка капилляров тонкая, имеет множество *капиллярных пор*, проницаемых для воды и других низкомолекулярных веществ.

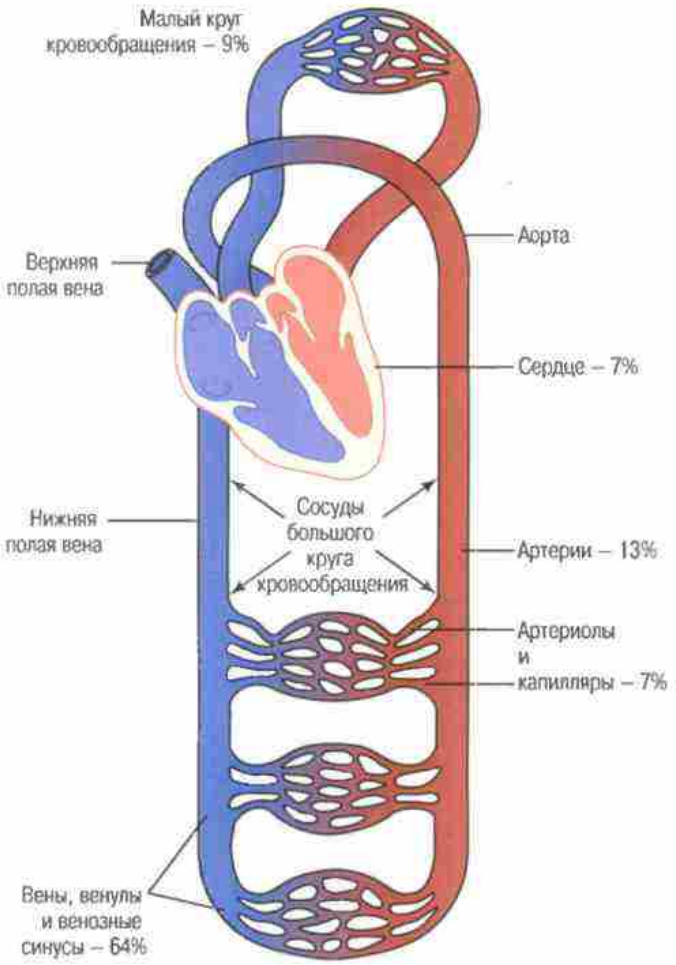


Рис. 14–1

Распределение крови (% общего объема) в различных отделах сердечно-сосудистой системы

Венулы собирают кровь из капилляров и, сливаясь, образуют более крупные венозные сосуды.

По *венам* кровь направляется к сердцу. Вены — емкий резервуар, куда вмещается дополнительный объем крови. Стенка вен тонкая, поскольку давление в венозных сосудах очень низкое, однако в ней достаточно мышечных элементов, чтобы сокращаться или расслабляться. Итак, вены представляют собой контролируемую емкость, способную вмещать бóльший или меньший объем крови в зависимости от потребностей системы кровообращения.

Объем крови в различных участках сосудистой системы. На рис. 14–1 представлена схема сердечно-сосудистой системы и указано, какая часть общего объема крови находится в том или ином участке системы кровообращения. Например, около 84% общего объема крови находится в большом круге кровообращения, а 16% — в сердце и легких. Из того объема крови, который находится в большом круге кровообращения, 64% находится в венах, 13% — в артериях и 7% — в артериолах и капиллярах. Сердце вмещает 7%, легкие — 9% общего объема крови.

Больше всего удивляет факт, что в капиллярах находится так мало крови. Ведь именно в капиллярах осуществляется наиболее важная функция сосудистой системы — диффузия и обмен веществ между кровью и тканями (см. главу 16).

Площадь поперечного сечения и скорость кровотока. Если сосуды *большого круга кровообращения* расположить параллельно друг другу и определить суммарную площадь поперечного сечения сосудов каждого типа, то получим следующую картину:

Сосуды	Суммарная площадь поперечного сечения ($см^2$)
Аорта	2,5
Мелкие артерии	20
Артериолы	40
Капилляры	2500
Венулы	250
Мелкие вены	80
Полые вены	8

Площадь поперечного сечения вен почти в 4 раза больше, чем площадь поперечного сечения соответствующих артерий, поэтому венозная система вмещает бóльший объем крови, чем артериальная система.

Скорость движения крови находится в обратной зависимости от суммарной площади поперечного сечения сосудов, поскольку один и тот же объем крови должен протекать через каждый участок сосудистой системы за минуту. Так, в состоянии покоя скорость движения крови в аорте в среднем равна 33 см/сек, тогда как в капиллярах она составляет всего 1/1000 скорости движения крови в аорте, т.е. около 0,3 мм/сек. Однако кровь находится в капилляре в течение 1–3 сек, поскольку длина капилляра только 0,3–1 мм. Удивительно, что за такое короткое время через стенку капилляра успевает произойти диффузия питательных веществ и электролитов.

Давление крови в различных участках сосудистой системы. Среднее давление в аорте поддерживается на высоком уровне (примерно 100 мм рт. ст.), поскольку сердце непрестанно перекачивает кровь в аорту. С другой стороны, артериальное давление меняется от *систолического уровня* 120 мм рт. ст. до *диастолического уровня* 80 мм рт. ст., поскольку сердце перекачивает кровь в аорту периодически, только во время систолы. Эти изменения давления показаны на рис. 14–2.

По мере продвижения крови в *большом круге кровообращения* среднее давление неуклонно снижается, и в месте впадения полых вен в правое предсердие оно составляет 0 мм рт. ст.

Давление в капиллярах большого круга кровообращения снижается от 35 мм рт. ст. в артериальном конце капилляра до 10 мм рт. ст. в ве-

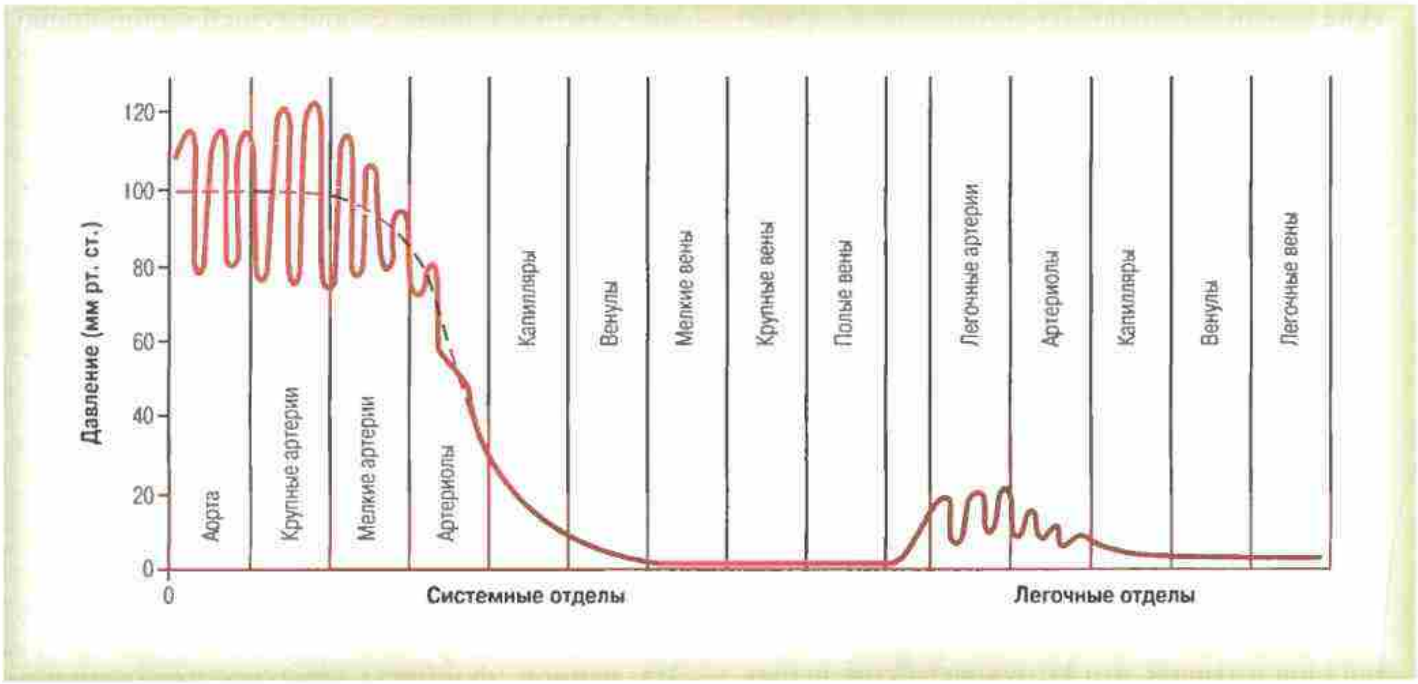


Рис. 14–2

Давление крови в различных отделах сосудистой системы у человека, находящегося в горизонтальном положении

нозном конце капилляра. В среднем «функциональное» давление в большинстве капиллярных сетей составляет 17 мм рт. ст. Этого давления достаточно для перехода небольшого количества плазмы через мелкие *поры* в капиллярной стенке, в то время как питательные вещества легко *диффундируют* через эти поры к клеткам близлежащих тканей.

В правой части рис. 14–2 показано изменение давления в различных участках *малого (легочного) круга кровообращения*. В легочных артериях видны пульсовые изменения давления, как и в аорте, однако уровень давления значительно ниже: *систолическое давление в легочной артерии* — в среднем 25 мм рт. ст., а *диастолическое* — 8 мм рт. ст. Таким образом, среднее давление в легочной артерии составляет всего 16 мм рт. ст., а среднее давление в легочных капиллярах равно примерно 7 мм рт. ст. В то же время общий объем крови, проходящий через легкие за минуту, — такой же, как и в большом круге кровообращения. Низкое давление в системе легочных капилляров необходимо для выполнения газообменной функции легких.

Теоретические основы кровообращения

Несмотря на то, что объяснение многих механизмов кровообращения довольно сложное и неоднозначное, можно выделить три основных принципа, которые определяют все функции системы кровообращения.

1. **Объемный кровоток в органах и тканях почти всегда регулируется в зависимости от метаболических потребностей тканей.** Когда клетки активно функционируют, они нуждаются в усиленном снабжении питательными веществами и, следовательно, в усиленном кровоснабжении — иногда в 20–30 раз большем, чем в состоянии покоя. Однако сердечный выброс не может увеличиться более чем в 4–7 раз. Значит, невозможно просто увеличить кровоток в организме, чтобы удовлетворить потребность какой-либо ткани в усиленном кровоснабжении. Вместо этого сосуды микроциркуляторного русла в каждом органе и ткани немедленно реагируют на любое изменение уровня метаболизма, а именно: на потребление тканями кислорода и питательных веществ, накопление углекислого газа и других метаболитов. Все эти сдвиги непосредственно влияют на мелкие сосуды, вызывая их расширение или сужение, и таким образом контролируют местный кровоток в зависимости от уровня метаболизма.
2. **Сердечный выброс контролируется главным образом суммой всех местных тканевых кровотоков.** Из капиллярных сетей периферических органов и тканей кровь по венам сразу возвращается к сердцу. Сердце автоматически реагирует на возросший приток крови, начиная немедленно перекачивать больше крови в артерии. Таким образом, работа сердца зависит от потребностей тканей в кровоснабжении. Этому способствуют и специфиче-

ские нервные сигналы, поступающие к сердцу и регулирующие его насосную функцию рефлекторно.

3. **В целом системное артериальное давление контролируется независимо от регуляции местного тканевого кровотока и сердечного выброса.** В сердечно-сосудистой системе существуют эффективные механизмы регуляции артериального давления. Например, каждый раз, когда давление оказывается ниже нормального уровня (100 мм рт. ст.), в течение секунд рефлекторные механизмы вызывают изменения деятельности сердца и состояния сосудов, направленные на возвращение артериального давления к нормальному уровню. Нервные сигналы способствуют: (а) увеличению силы сердечных сокращений; (б) сужению венозных сосудов и перемещению крови из емкого венозного русла к сердцу; (в) сужению артериол в большинстве периферических органов и тканей, что затрудняет отток крови из крупных артерий и поддерживает в них высокий уровень давления. Кроме того, в течение более длительного периода времени (от нескольких часов до нескольких дней) окажет влияние важная функция почек, связанная с секрецией гормонов, контролирующих артериальное давление, и с регуляцией объема циркулирующей крови.

Итак, потребности отдельных органов и тканей в кровоснабжении обеспечиваются разными механизмами, регулирующими деятельность сердца и состояние сосудов. Далее в этой главе мы подробно проанализируем основные механизмы регуляции местного кровотока, сердечного выброса и артериального давления.

Взаимосвязь между давлением, объемным кровотоком и периферическим сопротивлением

Объем крови, протекающей по кровеносному сосуду, определяется двумя факторами: (1) *разницей давления* между двумя концами кровеносного сосуда (так называемым *градиентом давления*), которая является движущей силой кровотока; (2) силами, препятствующими движению крови по сосуду, которые в совокупности называют *сосудистым сопротивлением*. На рис. 14–3 показано влияние этих факторов на кровоток в отрезке сосуда, взятого из любого участка сосудистой системы.

Рис. 14–3

Взаимосвязь между давлением, сопротивлением и объемным кровотоком

P_1 представляет собой давление в начальной части сосуда; давление на другом конце сосуда обозначено P_2. Сопротивление кровотоку возникает в результате трения между движущейся кровью и эндотелием стенки кровеносного сосуда на всем его протяжении. Объем протекающей крови можно рассчитать, пользуясь формулой, выражающей *закон Ома:*

$$F = \frac{\Delta P}{R},$$

где F — объемный кровоток, ΔP — разница давлений ($P_1 - P_2$), R — сопротивление кровотоку. Из данной формулы следует, что величина объемного кровотока прямо пропорциональна разнице давлений и обратно пропорциональна сопротивлению.

Обратите внимание, что *разница* давлений между двумя концами кровеносного сосуда, которая обеспечивает движение крови по сосуду, не является абсолютной величиной давления в сосуде. Например, если давление на обоих концах сосуда равно 100 мм рт. ст. и нет разницы давления между двумя концами сосуда, то движение крови по сосуду не происходит, несмотря на высокий уровень давления в нем.

Закон Ома является основным законом гемодинамики. В связи с этим мы должны ознакомиться и с другими уравнениями, вытекающими из этого закона:

$$\Delta P = F \times R,$$

$$R = \frac{\Delta P}{F}.$$

Объемный кровоток

Объемный кровоток — это объем крови, протекающий через данный участок сосудистой системы за данный период времени. Обычно объемный кровоток измеряется в *миллилитрах за минуту* или в *литрах за минуту*, но может быть выражен также в миллилитрах за секунду и в каких-либо других единицах.

Общий объемный кровоток в сосудистой системе взрослого человека в покое составляет около 5000 мл/мин. Это так называемый *сердечный выброс*, т.е. количество крови, которое сердце перекачивает в аорту за минуту.

Методы измерения объемного кровотока. Для измерения объема протекающей крови механические или механоэлектрические датчики разных типов мо-

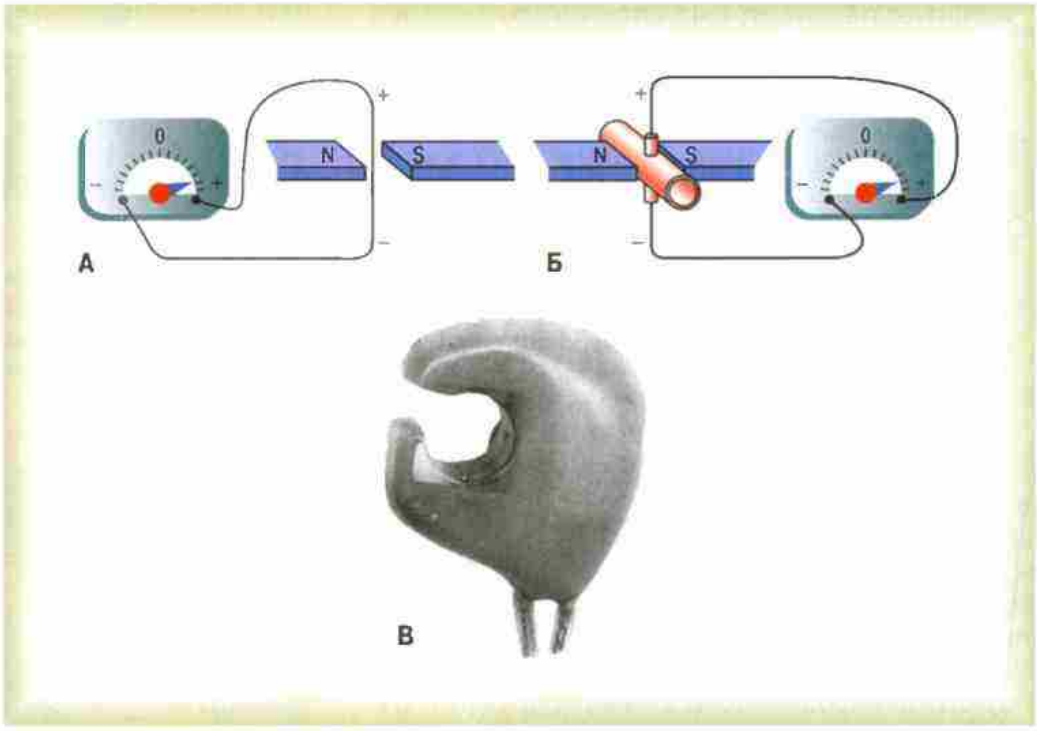


Рис. 14–4

Флоуметр электромагнитного типа. Генерация электрического тока в металлическом проводнике, движущемся в электромагнитном поле (**А**). Генерация электрического тока между электродами, расположенными вблизи кровеносного сосуда; по сосуду, помещенному в мощное магнитное поле, протекает кровь (**Б**). Датчик электромагнитного флоуметра (**В**) (датчик, охватывающий кровеносный сосуд, вживляется для проведения хронического эксперимента)

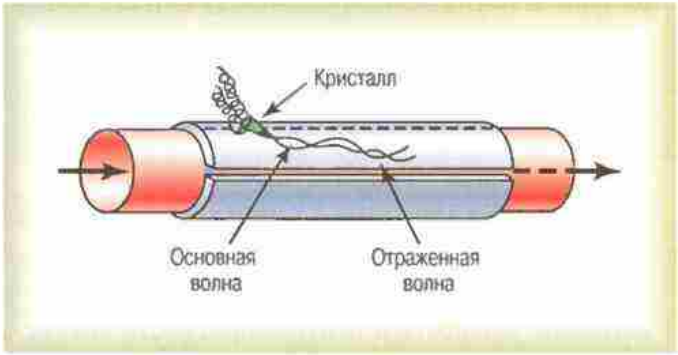


Рис. 14–5

Ультразвуковой флоуметр, основанный на эффекте Допплера

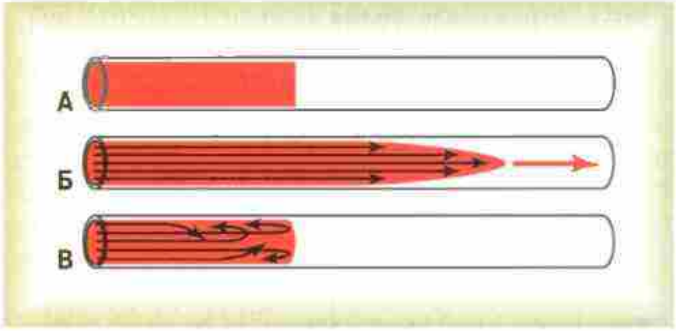


Рис. 14–6

А. Две жидкости (одна окрашена в красный цвет, другая – бесцветная) перед началом движения. **Б.** Эти же жидкости через 1 сек после начала движения. **В.** Турбулентное течение, характеризующееся беспорядочным движением частиц жидкости

гут быть расположены вдоль кровеносного сосуда или внутри него, или снаружи. Их называют *флоуметрами.*

Электромагнитный флоуметр. Наиболее важное значение имеет метод определения объемного кровотока, который не требует повреждения кровеносного сосуда. Таким методом является электромагнитная флоуметрия. На рис. 14–4А показан генератор электродвижущей силы (электрического напряжения) в металлическом проводнике, который быстро движется в магнитном поле в поперечном направлении. Это хорошо известный принцип работы электрического генератора. На рис. 14–4Б показан тот же принцип, однако генерация электродвижущей силы происходит в крови, движущейся в магнитном поле. Для этого кровеносный сосуд помещается между полюсами мощного магнита, а регистрирующие электроды находятся с двух сторон от сосуда перпендикулярно по отношению к силовым линиям магнита. Когда кровь течет по сосуду, между двумя электродами возникает электрическое напряжение, которое измеряют с помощью вольтметра или регистрируют электронным устройством. Это напряжение пропорционально скорости кровотока. На рис. 14–4В показан датчик, который накладывают на крупный кровеносный сосуд для регистрации объемного кровотока. Такой датчик состоит из сильного магнита и пары электродов.

Преимуществом электромагнитного флоуметра является то, что он может улавливать изменения кровотока на величину меньшую, чем 1/100 в секунду, а значит, регистрировать не только постоянный уровень, но и пульсовые колебания кровотока.

Ультразвуковой флоуметр. Другим прибором, который имеет те же преимущества, что и электро-

магнитный флоуметр, является *ультразвуковой флоуметр*, действие которого основано на *эффекте Допплера*. На рис. 14–5 показан миниатюрный пьезоэлектрический кристалл, с одного конца вмонтированный в флоуметрический датчик. Кристалл, подключенный к соответствующему электронному аппарату, генерирует ультразвуковые волны частотой несколько сотен тысяч герц. Ультразвуковая волна распространяется вдоль сосуда с током крови. При этом часть звука отражается от эритроцитов текущей крови и возвращается к пьезоэлектрическому кристаллу. Отраженные волны имеют меньшую частоту, чем основная волна, потому что эритроциты движутся в направлении от кристалла. Этот эффект и называют *эффектом Допплера*. (Это тот же эффект, который можно заметить, когда прибывающий поезд, проходя мимо станции, издает гудок. Когда поезд удаляется, частота звука резко снижается по сравнению с частотой звука прибывающего поезда. По этой же причине гудок удаляющегося от вас поезда воспринимается как звук гораздо более низкий, чем гудок приближающегося поезда.)

Что касается ультразвукового флоуметра, показанного на рис. 14–5, то звуковая волна высокой частоты в какой-то момент прерывается, затем отраженная волна меньшей частоты поступает обратно к пьезокристаллу и усиливается с помощью электронного устройства. Другая часть аппарата сравнивает частоту основной звуковой волны и отраженной, определяя скорость движения крови.

Ультразвуковой флоуметр способен регистрировать быстрые пульсовые колебания кровотока в кровеносных сосудах так же, как и электромагнитный прибор.

Ламинарное течение крови в сосудах. Если кровь с постоянной скоростью течет вдоль длинного сосуда, имеющего гладкую внутреннюю поверхность, характер течения крови — *слоистый*, причем каждый слой крови при движении находится на одном и том же расстоянии от стенки сосуда. Таким образом, центральная порция крови всегда протекает в центре кровеносного сосуда вдоль его продольной оси. Такой тип движения крови называют *ламинарным* (или *слоистым*) *течением* в противоположность *турбулентному течению*, во время которого кровь движется в сосуде во всех направлениях, постоянно перемешиваясь (об этом будет сказано далее).

Параболический профиль распределения скоростей во время ламинарного течения. Во время ламинарного течения крови скорость ее движения в центре сосуда оказывается гораздо большей, чем скорость движения вблизи стенки сосуда. Эта особенность ламинарного течения показана на рис. 14–6. В сосуде на рис. 14–6А содержится две жидкости: одна окрашена в красный цвет, другая — бесцветная. Если жидкости начинают течь, то через 1 сек между ними образуется параболическая граница, как показано на рис. 14–6Б. При этом слой жидкости, прилежащий к стенке сосуда, почти неподвижен; следующий слой жидкости

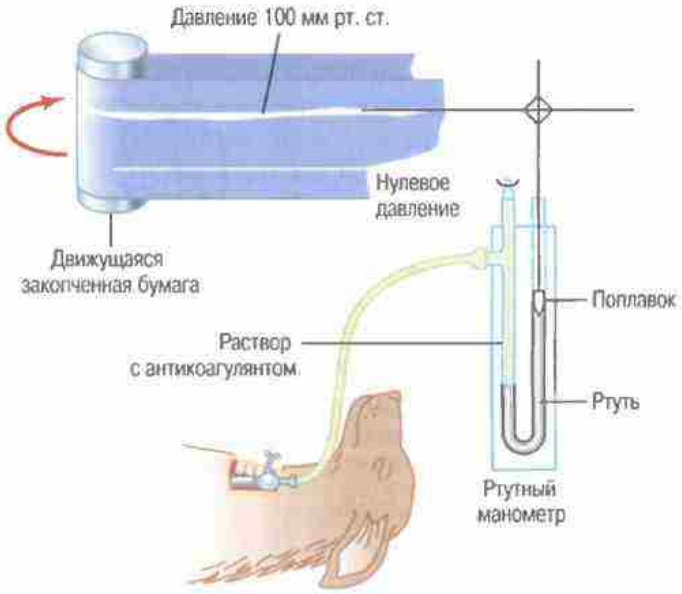


Рис. 14–7

Регистрация артериального давления с помощью ртутного манометра (метод, применявшийся в течение длительного периода развития физиологии)

продвигается на малое расстояние; порция жидкости, находящаяся в центральной части сосуда, продвигается на большое расстояние. Таким образом, формируется параболический профиль распределения скоростей.

Причина такого распределения скоростей следующая: молекулы жидкости, прикасаясь к стенке сосуда, едва движутся, т.к. они «прилипают» к сосудистой стенке. Следующий слой молекул «прилипает» к предыдущему, третий слой — ко второму, четвертый — к третьему и т.д. Следовательно, жидкость в центральной части сосуда может двигаться с большой скоростью, потому что между ней и сосудистой стенкой находятся много слоев молекул, скользящих относительно друг друга. При этом каждый слой жидкости, расположенный ближе к центру, движется с большей скоростью, чем наружный слой, расположенный ближе к стенке.

Турбулентное течение крови в определенных условиях. В некоторых случаях течение крови в сосудах становится *турбулентным*. Это происходит, если скорость кровотока становится слишком большой или в сосудах появляется препятствие току крови, или сосуд делает резкий изгиб, или внутренняя поверхность сосуда становится грубой и неровной. Турбулентное течение крови показано на рис. 14–6В. На схеме видно, что кровь течет не только вдоль сосуда, но и поперек, и даже в обратном направлении, образуя так называемые *вихревые токи*.

Если во время движения крови появляются вихревые токи, сопротивление существенно увеличивается по сравнению с ламинарным течением, т.к. завихрения резко увеличивают внутреннее трение в потоке жидкости.

Вероятность турбулентного движения крови в сосудах увеличивается прямо пропорционально

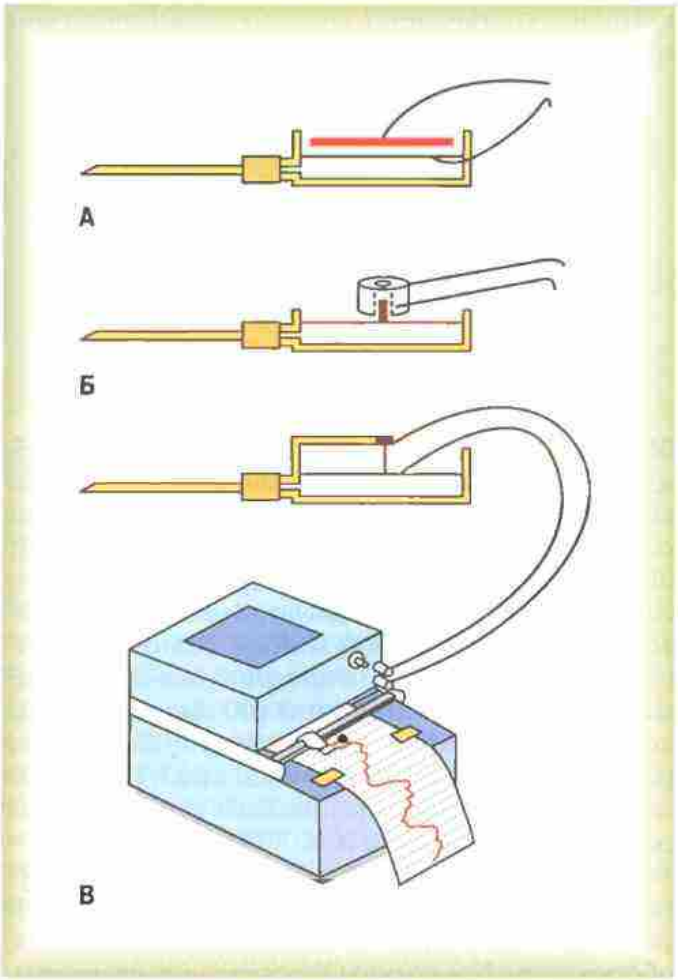


Рис. 14–8

Электронные датчики (преобразователи) трех разных типов для регистрации быстрых изменений кровяного давления (объяснение в тексте)

скорости кровотока, диаметру кровеносного сосуда и плотности крови и обратно пропорционально вязкости крови. Эта сложная зависимость выражается следующим уравнением:

$$Re = \frac{v \cdot d \cdot \rho}{\eta},$$

где Re — *число Рейнольдса*, показывающее тенденцию к турбулентному течению крови, v — средняя скорость движения крови (см/сек), d — диаметр сосуда (см), ρ — плотность крови и η — вязкость крови (пуазейль).

Вязкость крови в норме равна примерно 1/30 пуазейля, а плотность — лишь немного больше 1. Если число Рейнольдса становится больше 200–400, турбулентные потоки возникают в местах разветвления и исчезают на прямых участках сосудов. Если же число Рейнольдса увеличивается до 2000, турбулентность возникает даже в прямых, не ветвящихся сосудах.

В сосудистой системе число Рейнольдса даже в норме может увеличиваться до 200–400 в крупных артериях, поэтому в местах разветвления этих сосудов почти всегда наблюдается турбулентное течение крови. В проксимальной части аорты и в легочной артерии число Рейнольдса может увеличиваться до нескольких тысяч во время фазы быстрого изгнания крови из желудочков. Это приводит к развитию турбулентности в проксимальной части аорты и в легочной артерии, где для этого существуют благоприятные условия: (1) высокая скорость кровотока; (2) пульсирующий характер кровотока; (3) резкое изменение диаметра сосуда; (4) большой диаметр сосуда. Однако в мелких сосудах число Рейнольдса практически никогда не бывает достаточно высоким, чтобы вызвать турбулентность.

Давление крови

Единицы измерения давления. Давление крови до сих пор измеряют в *миллиметрах ртутного столба* (mm Hg), т.к. с давних времен для измерения давления использовали ртутный манометр (см. рис. 14–7). В действительности давление крови — это *сила, с которой кровь воздействует на единицу площади поверхности сосудистой стенки.* Когда давление в сосудах составляет 50 мм рт. ст., это означает, что сила воздействия сдвигает столбик ртути в поле тяготения на 50 мм выше прежнего уровня. Если давление равно 100 мм рт. ст., сила сдвинет столбик ртути на 100 мм выше прежнего уровня.

Иногда давление измеряют в *сантиметрах водного столба* (cm H_2O). Давления в 10 см вод. ст. достаточно, чтобы поднять столбик воды на 10 см. *1 мм рт. ст. соответствует 1,36 см вод. ст.*, т.к. плотность ртути в 13,6 раз больше плотности воды, а 1 см в 10 раз больше, чем 1 мм.

Современные методы измерения кровяного давления. Ртуть в ртутном манометре обладает большой инертностью и не может быстро подниматься и опускаться. По этой причине ртутные манометры, пригодные для измерения постоянного уровня давления, не способны реагировать на изменения давления, происходящие чаще, чем 1 цикл за 2–3 сек. Для регистрации быстрых изменений давления требуются измерительные приборы другого типа. На рис. 14–8 изображены три принципиально разных электронных *преобразователя* — датчика, преобразующего колебания давления в электрические сигналы. Регистрация этих сигналов производится с помощью малоинерционных пишущих систем. В каждом из датчиков используется тонкая, легко деформирующаяся металлическая мембрана, представляющая собой одну из стенок миниатюрной камеры, заполненной жидкостью. Камера соединена с кровеносным сосудом с помощью иглы или катетера. Когда давление крови в сосуде увеличивается, металлическая мембрана слегка выгибается; когда давление крови уменьшается, мембрана возвращается в первоначальное положение.

На рис. 14–8А над мембраной датчика расположена еще одна металлическая пластина. Их разделяет несколько десятых долей миллиметра.

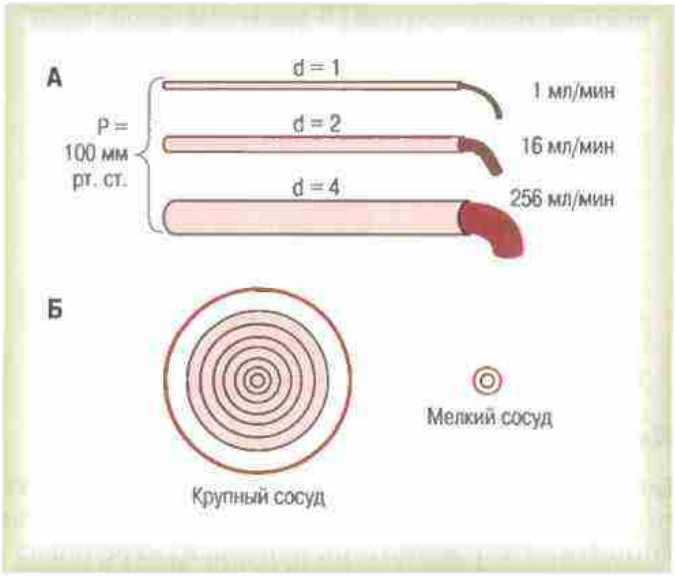


Рис. 14–9

А. Влияние диаметра сосуда на объемный кровоток. **Б.** Концентрические слои крови, текущие вдоль сосуда с разной скоростью; поток тем быстрее, чем дальше от стенки сосуда

Когда мембрана выгибается, она приближается к металлической пластине. Это приводит к увеличению *электрической емкости* между ними. Изменение емкости может быть зарегистрировано электронным прибором.

На рис. 14–8Б на мембране датчика имеется небольшой железный стержень, который расположен внутри миниатюрной индуктивной катушки. Колебания стержня приводят к изменению *индуктивности* катушки, что может быть зарегистрировано электронным прибором.

И наконец, на рис. 14–8В к мембране датчика прикреплен тонкий натянутый проводок с высоким электрическим сопротивлением. Если проводок растягивается, его сопротивление увеличивается; если же натяжение проводка слабеет, его сопротивление уменьшается. Эти изменения также могут быть зарегистрированы электронным прибором.

С помощью этих преобразующих устройств можно регистрировать колебания давления с частотой до 500 Гц, причем с большой точностью. Обычно применяют приборы, регистрирующие изменения давления с частотой от 20 до 100 Гц. Запись производится на бумажной ленте, как показано на рис. 14–8В.

Сопротивление кровотоку

Единицы сопротивления. Сопротивление представляет собой препятствие кровотоку, которое возникает в кровеносных сосудах. Сопротивление не может быть измерено никаким прямым методом. Оно может быть рассчитано с использованием данных о величине кровотока и разницы давления на обоих концах кровеносного сосуда. Если разница давления равна 1 мм рт. ст., а объемный кровоток равен 1 мл/сек, сопротивление составляет *1 единицу периферического сопротивления* (ЕПС).

Сопротивление, выраженное в единицах системы СГС. Иногда для выражения единиц периферического сопротивления используют единицы системы СГС (сантиметры, граммы, секунды). В этом случае единицей сопротивления будет дина сек/см^5. Сопротивление в этих единицах может быть рассчитано по следующей формуле:

$$R\left(\frac{\text{дина} \cdot \text{сек}}{\text{см}^5}\right) = \frac{1333 \times \text{мм рт. ст.}}{\text{мл/сек}}.$$

Общее периферическое сосудистое сопротивление и общее легочное сосудистое сопротивление. Объемная скорость кровотока в системе кровообращения соответствует сердечному выбросу, т.е. тому объему крови, которое сердце перекачивает за единицу времени. У взрослого человека это составляет примерно 100 мл/сек. Разница давления между системными артериями и системными венами равна примерно 100 мм рт. ст. Следовательно, сопротивление всего системного (большого) круга кровообращения или, иными словами, *общее периферическое сопротивление* соответствует 100/100 или 1 ЕПС.

В условиях, когда все кровеносные сосуды организма резко сужены, общее периферическое сопротивление может возрасти до 4 ЕПС. И наоборот, если все сосуды окажутся расширенными, сопротивление может упасть до 0,2 ЕПС.

В сосудистой системе легких артериальное давление в среднем равно 16 мм рт. ст., а среднее давление в левом предсердии — 2 мм рт. ст. Следовательно, *общее легочное сосудистое сопротивление* составит 0,14 ЕПС (примерно 1/7 общего периферического сопротивления) при обычном сердечном выбросе, равном 100 мл/сек.

Проводимость сосудистой системы для крови и ее взаимосвязь с сопротивлением. Проводимость определяется объемом крови, протекающим по сосудам, за счет данной разницы давления. Проводимость выражается в миллилитрах за секунду на миллиметр ртутного столба, но может быть выражена также в литрах за секунду на миллиметр ртутного столба или в каких-либо других единицах объемного кровотока и давления.

Очевидно, что проводимость — это величина, обратная сопротивлению:

$$\text{Проводимость} = \frac{1}{\text{Сопротивление}}.$$

Незначительные изменения диаметра сосудов могут привести к существенным изменениям их проводимости. В условиях ламинарного течения крови незначительные изменения диаметра сосудов могут резко изменить величину объемного кровотока (или проводимость кровеносных сосудов). На рис. 14–9А пока-

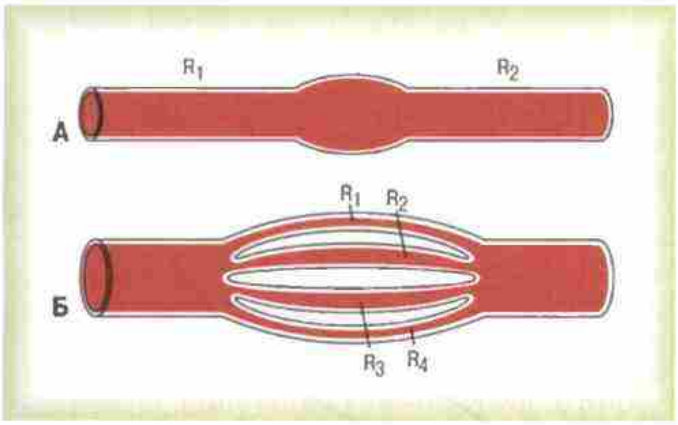


Рис. 14–10

Сосудистое сопротивление при последовательном (**А**) и параллельном (**Б**) соединении сосудов

заны три сосуда, диаметры которых соотносятся как 1, 2 и 4, а разница давления между концами каждого сосуда одинакова — 100 мм рт. ст. Скорость объемного кровотока в сосудах равна 1, 16 и 256 мл/мин, соответственно. Обратите внимание, что при увеличении диаметра сосуда только в 4 раза объемный кровоток увеличился в нем в 256 раз. Таким образом, проводимость сосуда увеличивается пропорционально *четвертой степени диаметра* в соответствии с формулой:

$$\text{Проводимость} \sim \text{Диаметр}^4 .$$

Закон Пуазейля. Причину такого значительного возрастания объемного кровотока при увеличении диаметра сосуда можно объяснить с помощью схемы, представленной на рис. 14–9Б. На схеме показано поперечное сечение крупного и мелкого кровеносных сосудов. Концентрические слои внутри сосудов указывают на то, что скорость движения каждого слоя отличается от скорости соседних слоев, т.к. происходит *ламинарное течение крови* (см. ранее в данной главе). Дело в том, что слой крови, прилежащий к стенке сосуда, едва движется благодаря взаимодействию крови и эндотелия сосудистой стенки. Следующий слой крови скользит относительно пристеночного слоя и поэтому движется быстрее. Третий, четвертый, пятый и шестой слои также текут с нарастающей скоростью. Таким образом, пристеночный слой крови движется чрезвычайно медленно, в то время как по продольной оси сосуда кровь движется с наибольшей скоростью.

В мелких сосудах практически вся кровь оказывается вблизи сосудистой стенки, поэтому быстротекущего центрального потока крови просто не существует. Сложив скорости всех концентрических слоев текущей крови, умноженные на площади поперечного сечения каждого слоя, можно вывести формулу, известную как закон Пуазейля:

$$F = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l},$$

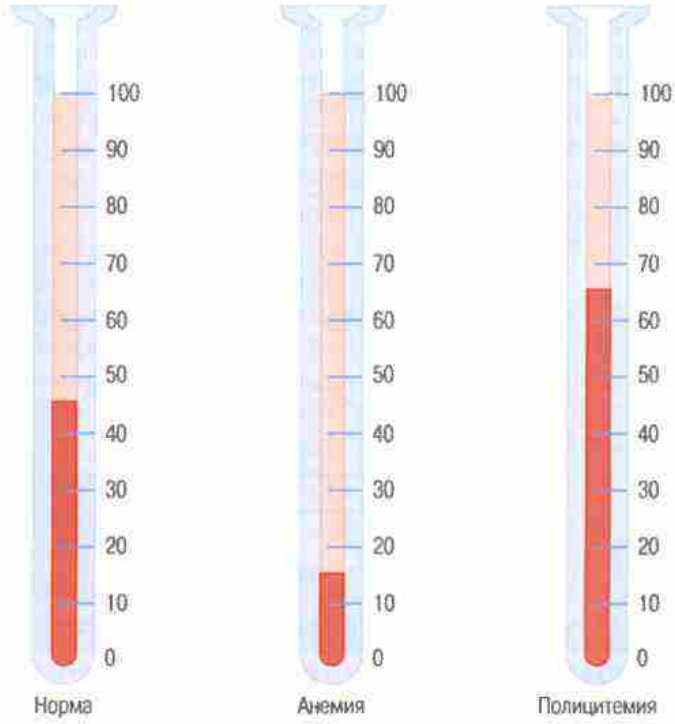


Рис. 14–11

Гематокрит у здорового человека и у больных с анемией и полицитемией

где F — скорость кровотока, ΔP — разница давления на концах сосуда, r — радиус сосуда, l — длина сосуда и η — вязкость крови.

Обратите внимание, что в этом уравнении скорость кровотока прямо пропорциональна *четвертой степени радиуса* сосуда. Это еще раз показывает, что среди всех факторов, определяющих скорость кровотока, диаметр кровеносного сосуда, равный двум радиусам, имеет первостепенное значение.

Влияние диаметра артериол на их сопротивление (закон четвертой степени). В большом круге кровообращения почти 2/3 общего периферического сопротивления приходится на мелкие артериолы. Внутренний диаметр артериол имеет величину от 4 до 25 мкм. Однако мощная мышечная стенка артериол позволяет существенно менять внутренний диаметр, часто более чем в 4 раза. Исходя из закона четвертой степени, который определяет зависимость объемного кровотока от диаметра сосудов, четырехкратное увеличение диаметра приводит к возрастанию объемного кровотока, по меньшей мере, в 256 раз. Таким образом, незначительные изменения диаметра артериол в ответ на нервные сигналы или действие местных гуморальных факторов может привести или к почти полному прекращению кровотока в тканях, или — в других экстремальных ситуациях — резко увеличить кровоток. И действительно, в отдельных сосудистых

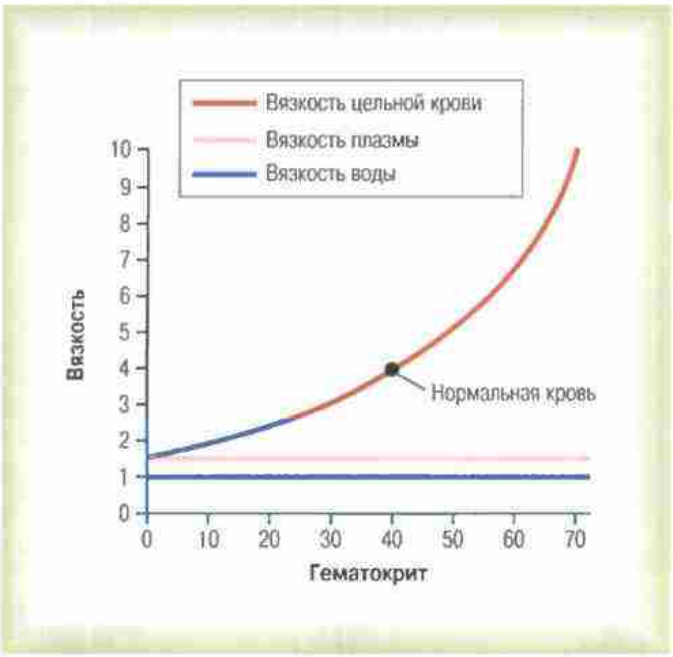


Рис. 14–12

Влияние гематокрита на вязкость крови (вязкость воды = 1)

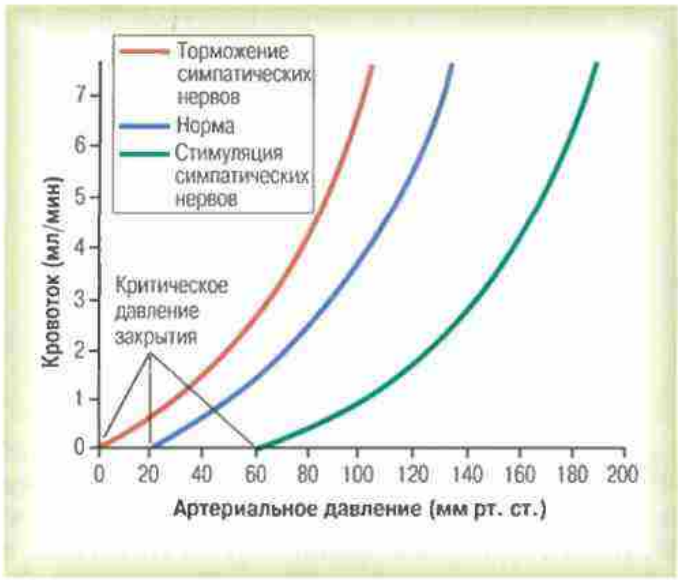


Рис. 14–13

Влияние артериального давления на объемный кровоток в кровеносных сосудах с разным уровнем сосудистого тонуса. Изменение тонуса вызвано увеличением или уменьшением симпатической стимуляции сосудов

областях регистрируется увеличение местного кровотока в 100 раз при переходе артериол из состояния максимального сужения к состоянию их максимального расширения.

Сопротивление сосудов, соединенных между собой последовательно и параллельно. Кровь, которая поступает в большой круг кровообращения из сердца, движется из области с высоким давлением (аорта) в область с низким давлением крови (полые вены). Кровь течет через обширную сосудистую сеть, в которой многочисленные сосуды соединены между собой последовательно и параллельно. Артерии, артериолы, капилляры, венулы и вены в целом являются системой последовательно соединенных сосудов. Общее сопротивление такой системы представляет собой сумму сопротивлений каждого отдельного сосуда:

$$R_{общее} = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 \ \ldots$$

Следовательно, общее периферическое сопротивление равно сумме сопротивлений артерий, артериол, капилляров, венул и вен. На примере, приведенном на рис. 14–10А, общее сосудистое сопротивление равно сумме сопротивлений R_1 и R_2.

Благодаря разветвлению сосудов формируются параллельные сосудистые сети, снабжающие кровью многочисленные органы и ткани организма. Формирование параллельных сосудистых сетей позволяет каждому органу и даже участку органа в большой степени регулировать собственный местный кровоток независимо от других органов и тканей.

Для параллельно соединенных сосудов (рис. 14–10Б) общее сопротивление рассчитывается следующим образом:

$$\frac{1}{R_{общее}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \frac{1}{R_4} \ldots$$

Очевидно, что при одном и том же градиенте давления гораздо больший объем крови будет протекать через систему параллельных сосудов, чем через любой отдельно взятый сосуд. Таким образом, общее сопротивление системы параллельных сосудов оказывается гораздо меньше, чем сопротивление любого отдельного сосуда. Кровоток через каждый из параллельных сосудов на рис. 14–10Б зависит от градиента давления и сопротивления данного сосуда, а не сопротивления всей системы. Однако увеличение сопротивления одного из сосудов параллельной системы приведет к увеличению сопротивления всей системы.

Кажется парадоксальным, что дополнительное увеличение количества сосудов в параллельной системе приводит к уменьшению общего сосудистого сопротивления. Дело в том, что множество параллельных сосудов облегчает протекание крови через сосудистую сеть, т.к. каждый параллельный сосуд обеспечивает дополнительный путь кровотоку, увеличивая так называемую *проводимость* системы для крови.

Итак, общая проводимость системы параллельных сосудов ($C_{общая}$) представляет собой сумму проводимостей каждого отдельного сосуда:

$$C_{общее} = C_1 + C_2 + C_3 + C_4 \ldots$$

Например, сосуды головного мозга, почек, мышц, желудочно-кишечного тракта, кожи, сердца представляют собой отдельные, параллельно соединенные системы, каждая из которых вносит свой вклад в общую проводимость большого круга кровообращения. Объемный кровоток каждого органа является частью общего кровотока (сердечного выброса) и зависит от сопротивления кровотоку (или проводимости) органа так же, как и от градиента давления. Следовательно, ампутация конечности или хирургическое удаление почки приводит к удалению одной из параллельных сосудистых систем большого круга кровообращения и уменьшает общую сосудистую проводимость и объемный кровоток (т.е. сердечный выброс), в то время как общее периферическое сопротивление увеличивается.

Влияние гематокрита и вязкости крови на сосудистое сопротивление и объемный кровоток

Обратите внимание, что другим немаловажным фактором в уравнении Пуазейля является вязкость крови. При прочих равных условиях, чем больше вязкость крови, тем меньше величина объемного кровотока в сосуде. Помните, что *вязкость крови в норме больше вязкости воды примерно в 3 раза.*

Что же делает кровь такой вязкой? Прежде всего, огромное количество эритроцитов, взвешенных в плазме, которые создают трение, взаимодействуя между собой и со стенкой сосуда.

Гематокрит. Часть объема цельной крови, которую занимают клетки, выраженная в процентах, называют *гематокритом.* Так, если гематокрит равен 40, это означает, что клетки крови занимают 40% объема крови, а остальной объем — чистая плазма. Показатель гематокрита у мужчин в среднем 42%, а у женщин — 38%. Этот показатель широко варьирует в зависимости от степени анемии, уровня физической активности человека, высоты над уровнем моря (подробно см. главу 32).

Гематокрит определяют путем центрифугирования крови в градуированном стеклянном капилляре, как показано на рис. 14–11. Шкала, нанесенная на капилляр, позволяет определить процентное соотношение объемов плазмы и форменных элементов крови.

Влияние гематокрита на вязкость крови. Вязкость крови существенно увеличивается, если показатель гематокрита повышается. Эта зависимость показана на рис. 14–12. При нормальном гематокритном показателе вязкость цельной крови равна 3 единицам. Это означает, что требуется в 3 раза большее давление на продвижение цельной крови вдоль кровеносного сосуда по сравнению с водой. Если гематокрит увеличивается до 60–70, что часто бывает при *полицитемии*, вязкость крови становится в 10 раз большей, чем вязкость воды, и ее движение в сосудах существенно замедляется.

Другими факторами, влияющими на вязкость крови, являются концентрация белков плазмы крови, а также соотношение разных типов белков плазмы. Однако это влияние незначительно и не имеет практического значения. Вязкость плазмы крови примерно в 1,5 раза больше, чем вязкость воды.

Влияние давления на сосудистое сопротивление и кровоток в тканях

Учитывая изложенное ранее, следует ожидать, что увеличение артериального давления приведет к пропорциональному увеличению объемного кровотока в тканях организма. Однако в действительности влияние давления на кровоток выражено значительно больше (см. рис. 14–13). Причина в том, что артериальное давление — это не только сила, проталкивающая кровь по сосуду, но также и сила, растягивающая кровеносный сосуд и, следовательно, уменьшающая сосудистое сопротивление. Таким образом, увеличение давления приводит к увеличению объемного кровотока за счет не одного, а двух факторов.

В большинстве тканей давление 100 мм рт. ст. обеспечивает кровоток в 4–6 раз больший, чем давление 50 мм рт. ст., вместо двукратного увеличения кровотока (если бы увеличение давления не приводило к увеличению диаметра сосуда).

На рис. 14–13 показано также, что увеличение и уменьшение симпатической стимуляции периферических кровеносных сосудов приводит к значительному изменению кровотока в тканях. Так, *торможение* симпатических влияний вызывает существенное *расширение* сосудов и способно увеличить объемный кровоток в 2 раза и более. И наоборот, мощное симпатическое влияние может привести к настолько сильному *сужению* сосудов, что иногда кровоток на несколько секунд падает до нуля, несмотря на высокое артериальное давление.

Литература

См. литературу к главе 15.

ГЛАВА 15

Растяжимость сосудов и функции артериальной и венозной систем

Растяжимость сосудов

Важной характеристикой сосудистой системы является *растяжимость сосудов.* Из главы 14 мы уже знаем, что увеличение давления крови приводит к расширению сосудов и, следовательно, к уменьшению их сопротивления. В результате объемный кровоток увеличивается в гораздо большей степени, чем можно было ожидать, потому что он растет за счет не только увеличения давления, но и уменьшения сосудистого сопротивления.

Растяжимость сосудов имеет и другое важное значение. Например, растяжимость артерий позволяет им приспосабливаться к пульсирующему характеру кровотока и сглаживать периодические систолические колебания давления. Это обеспечивает постоянный и непрерывный ток крови в мельчайших сосудах периферических тканей.

Наиболее растяжимыми из всех сосудов являются вены. Даже небольшое увеличение венозного давления позволяет венам вмещать дополнительно от 0,5 до 1 л крови. Таким образом, вены выполняют *емкостную (резервуарную) функцию.* Они способны депонировать большое количество крови и выбрасывать ее в общий кровоток в любой момент, как только потребуется.

Единицы растяжимости сосудов. Обычно способность сосудов растягиваться характеризуется как степень увеличения объема сосуда при повышении давления на 1 мм рт. ст. в соответствии со следующей формулой:

$$\text{Растяжимость сосуда} = \frac{\text{Увеличение объема}}{\text{Увеличение давления} \times \text{Исходный объем}}.$$

Например, если сосуд исходно содержит 10 мл крови, а при увеличении давления на 1 мм рт. ст. объем крови увеличивается на 1 мл, то растяжимость сосуда оценивается как 0,1 на 1 мм рт. ст. или 10% на 1 мм рт. ст.

Различия в растяжимости артерий и вен. Благодаря анатомическому строению стенки упругость артерий гораздо выше, чем упругость вен, поэтому артерии примерно в 8 раз менее растяжимы, чем вены. Это означает, что рост давления вызывает увеличение объема крови в венах в 8 раз большее, чем в артериях соответствующего калибра.

В малом круге кровообращения легочные вены имеют такую же растяжимость, как и вены большого круга. Что касается легочных артерий, то давление в них обычно составляет 1/6 величины системного артериального давления, и растяжимость их, соответственно, в 6 раз выше, чем растяжимость артерий большого круга кровообращения.

Емкость сосудов

При исследовании гемодинамики иногда гораздо важнее знать *общий объем крови*, который может дополнительно вместиться в тот или иной отдел сосудистой системы при увеличении давления на 1 мм рт. ст., чем растяжимость отдельных сосудов. Способность сосуда, растягиваясь, вмещать дополнительный объем крови, можно назвать *резервной емкостью* сосуда (или *податливостью* сосудистой стенки). Резервная емкость выражается следующей формулой:

$$\text{Резервная емкость} = \frac{\text{Увеличение объема}}{\text{Увеличение давления}}.$$

«Резервная емкость» и «растяжимость» — разные понятия. Хорошо растяжимый сосуд, наполненный небольшим объемом крови, имеет гораздо меньшую резервную емкость, чем менее растяжимый сосуд, наполненный бóльшим объемом крови, т.к. *резервная емкость равна растяжимости, умноженной на объем.*

Резервная емкость вены большого круга кровообращения в 24 раза больше, чем резервная емкость соответствующей артерии, потому что вена в 8 раз более растяжима и объем вены в 3 раза больше, чем объем соответствующей артерии ($8 \times 3 = 24$).

Кривые «объем–давление» артериальных и венозных сосудов

В настоящее время взаимосвязь между давлением и объемом в кровеносном сосуде или в каком-либо отделе сердечно-сосудистой системы выражается в виде так называемых *кривых «объем–давление»*. Сплошными линиями красного и синего цвета на рис. 15–1 показаны кривые «объем–давление», характерные для артериальной и венозной систем, соответственно. На кривой красного цвета можно видеть, что при наполнении артериальной системы взрослого человека (включая крупные сосуды, мелкие артерии и артериолы) 700 мл крови среднее артериальное давление равно 100 мм рт. ст. Однако если наполнение уменьшится до 400 мл крови, давление падает до нуля.

В системе венозных сосудов в норме содержится от 2000 до 3500 мл крови. Потребуется дополнительно вместить несколько сотен миллилитров крови, чтобы изменить венозное давление только на 3–5 мм рт. ст. Этот факт объясняет, почему здоровому человеку можно ввести внутривенно 500 мл крови всего за несколько минут и без существенных изменений гемодинамики.

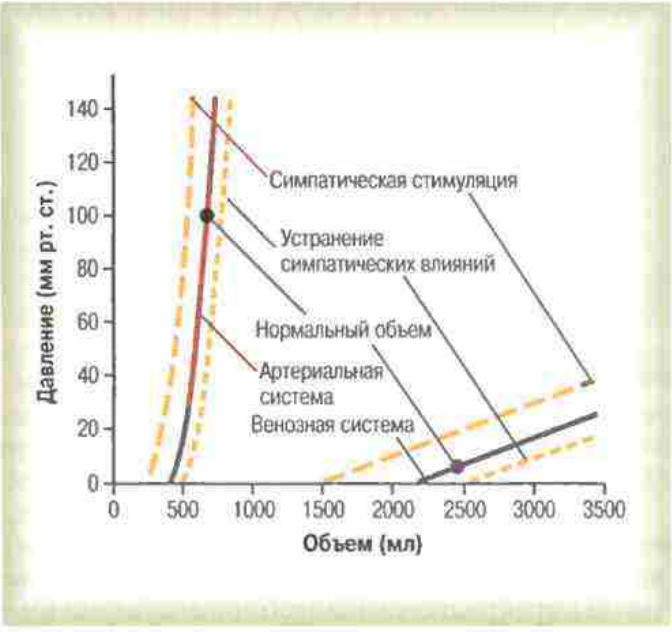


Рис. 15–1

Кривые «объем–давление» артерий и вен большого круга кровообращения. Показано влияние стимуляции и торможения симпатических нервов на систему кровообращения

Усиление и ослабление симпатической стимуляции влияет на объем и давление крови как в артериальной, так и в венозной системе. На рис. 15–1 показано влияние симпатических нервов сердца на кривые «объем–давление». Совершенно очевидно, что увеличение тонуса гладких мышц сосудистой стенки, вызванное симпатической стимуляцией, приводит к увеличению давления при любом уровне наполнения артерий и вен. Уменьшение симпатической стимуляции, в свою очередь, вызывает снижение давления при любом уровне наполнения артерий и вен. Таким образом, контроль над тонусом сосудов с помощью симпатических нервов позволяет уменьшать объем одних сосудистых областей, перемещая кровь в другие сосудистые области. Так, например, увеличение тонуса сосудов большого круга кровообращения приводит к перемещению значительного объема крови к сердцу. Это является основным механизмом усиления сердечной деятельности.

Симпатический контроль над емкостью сосудистого русла особенно важен во время кровотечения. Увеличение симпатического тонуса и уменьшение просвета сосудов, особенно вен, позволяет сосудистой системе нормально функционировать даже в том случае, если кровопотеря достигает 25% общего объема крови.

Медленно развивающаяся податливость сосудистой стенки (релаксация напряжения)

Термин *«медленно развивающаяся податливость сосудистой стенки»* означает, что первоначально в ответ на увеличение объема в кровеносном сосуде резко возрастает давление; но затем медлен-

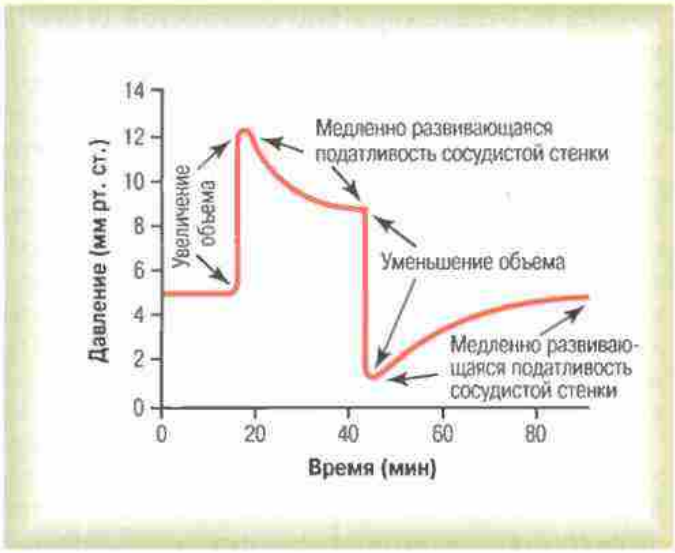


Рис. 15–2

Влияние на внутрисосудистое давление введения дополнительного объема крови в отрезок вены, а затем удаления избытка крови. Демонстрируется медленно развивающаяся податливость сосудистой стенки

Рис. 15–3

Рисунок пульсового колебания давления в восходящей части аорты [Opdyke D.F. Fed Proc 11:734, 1952]

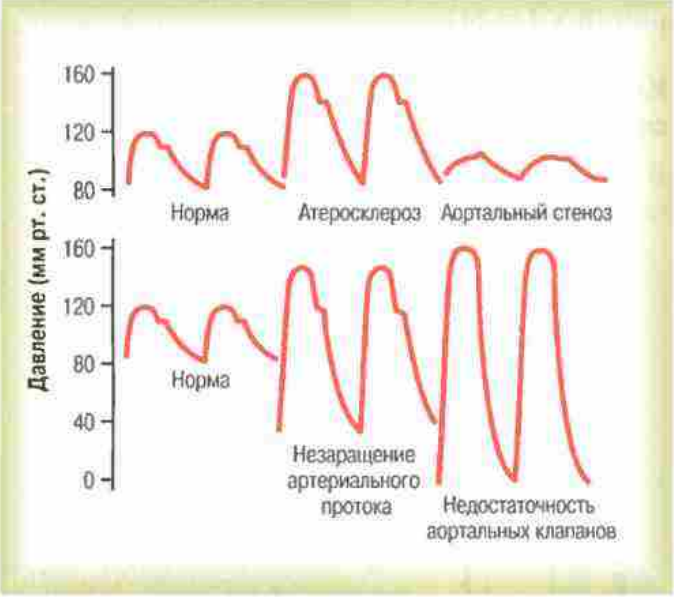


Рис. 15–4

Рисунок пульсового колебания давления в аорте при атеросклерозе, аортальном стенозе и недостаточности аортальных клапанов

ное, постепенное растяжение гладких мышц сосудистой стенки возвращает давление к нормальному уровню. Время, которое требуется для этого, исчисляется минутами и даже часами. На рис. 15–2 отражено изменение давления в небольшом отрезке вены, изолированном с двух концов. Дополнительный объем крови, быстро введенный в отрезок вены, вызвал повышение давления с 5 до 12 мм рт. ст. Несмотря на то, что кровь из вены не оттекала, давление сразу начало уменьшаться и через несколько минут понизилось до 9 мм рт. ст. Другими словами, введение дополнительного объема крови вызвало развитие упругого напряжения в стенке вены, но затем гладкомышечные волокна начали растягиваться до большей длины, и их напряжение начало уменьшаться. Этот эффект, характерный для гладкомышечной ткани, называют *релаксацией напряжения* (см. главу 8).

Медленно развивающаяся податливость сосудистой стенки является важным механизмом, с помощью которого сосудистая система может вмещать большой дополнительный объем крови, когда это необходимо. Обратный процесс постепенного увеличения напряжения сосудистой стенки в ответ на внезапное уменьшение внутрисосудистого объема позволяет сосудистой системе в течение нескольких минут или часов автоматически приспосабливаться к уменьшению объема крови вследствие значительной кровопотери.

Пульсовые колебания артериального давления

С каждым ударом сердца новая порция крови поступает в артерии. Если бы не упругая растяжимость артериальной системы, эта кровь протекала бы по периферическим сосудам только во время систолы, а во время диастолы кровоток бы прекращался. Способность артерий вмещать дополнительный объем крови приводит к уменьшению пульсовых колебаний кровотока вплоть до полного их исчезновения к тому времени, как кровь достигнет капиллярного русла. Таким образом, тканевой кровоток осуществля-

ется непрерывно, с ничтожно малыми пульсовыми колебаниями.

На рис. 15–3 представлена запись *пульсовых колебаний* артериального давления в начальной части аорты. У здоровых молодых людей максимальное, или *систолическое, давление* равно примерно 120 мм рт. ст., а минимальное, или *диастолическое, давление* — примерно 80 мм рт. ст. Разницу между систолическим и диастолическим давлением (около 40 мм рт. ст.) называют *пульсовым давлением.* На величину пульсового давления влияют два основных фактора: (1) *ударный объем* сердца; (2) *податливость* (*растяжимость*) артериальной системы. Третий, менее важный фактор — это характер изгнания крови из сердца во время систолы.

В общем, чем больше величина ударного объема, тем большее количество крови должно вместиться в артериальные сосуды во время каждого сердечного сокращения, следовательно, тем значительнее будет систолическое повышение и диастолическое понижение давления, что приведет к увеличению пульсового давления. И наоборот, чем меньше податливость артериальной стенки (т.е. резервная емкость артериальной системы), тем большим окажется подъем давления при одном и том же ударном объеме крови, поступающем в артерии. В средней части верхней кривой на рис. 15–4 показано, что пульсовое давление в пожилом возрасте может увеличиваться более чем в 2 раза по сравнению с нормой, т.к. артерии становятся жестче в результате *атеросклероза* и емкость их существенно уменьшается.

Можно сказать, что пульсовое давление определяется *отношением величины ударного объема к резервной емкости артериальной системы.* Любые изменения гемодинамики, которые влияют на эти два фактора, влияют также на величину пульсового давления.

Патологические изменения рисунка пульсового колебания давления

Многие нарушения гемодинамики вызывают не только изменение величины пульсового давления, но и *рисунка пульсового колебания давления.* Особенно значимыми нарушениями являются аортальный стеноз, незаращение артериального протока, недостаточность аортального клапана. Запись артериального давления во всех этих случаях приведена на рис. 15–4.

При *аортальном стенозе* диаметр отверстия при открытых аортальных клапанах существенно уменьшается по сравнению с нормой. Пульсовое давление в аорте при этом также уменьшается, поскольку происходит снижение кровотока через стенозированные клапаны.

При *незаращении артериального* (*боталлова*) *протока* примерно половина ударного объема

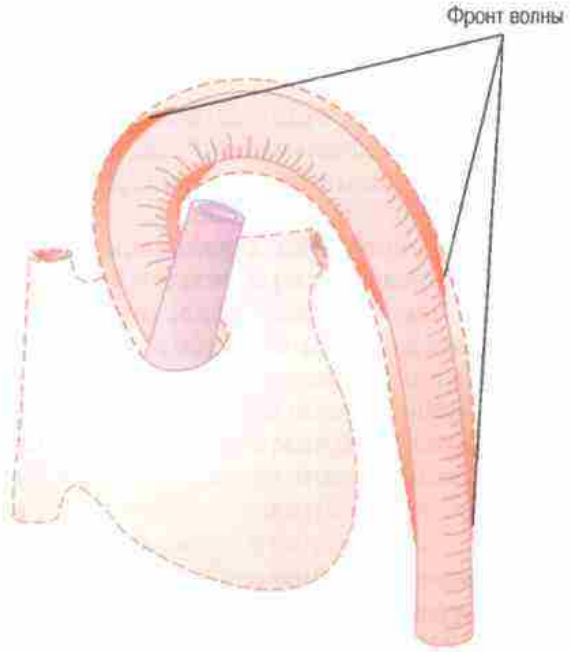


Рис. 15–5

Последовательные стадии распространения пульсовой волны вдоль аорты

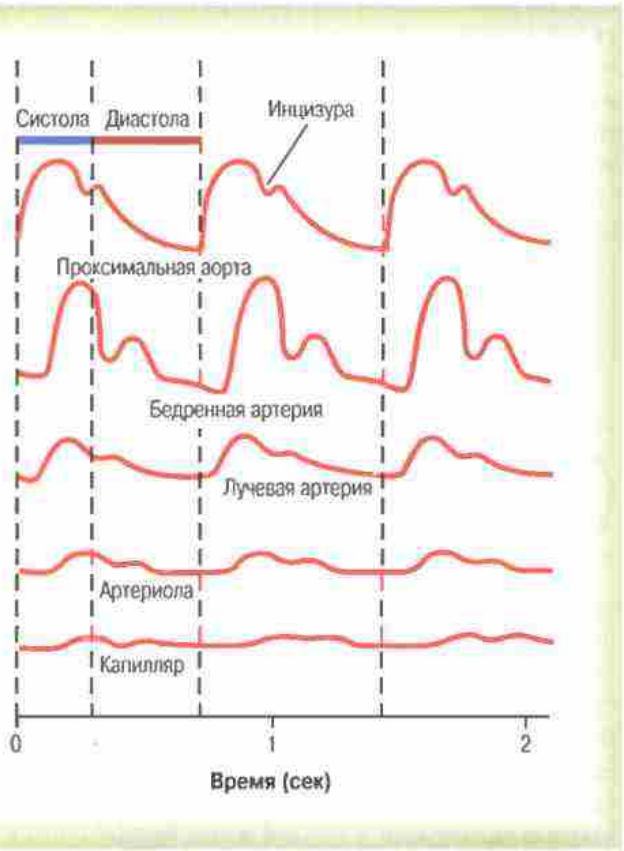


Рис. 15–6

Изменение рисунка пульсового колебания давления в сосудах по мере распространения пульсовой волны на периферию

крови, который из левого желудочка должен поступить в аорту, по широко открытому протоку сразу же поступает в легочную артерию и систему легочных сосудов. Это сопровождается значительным падением диастолического давления перед каждым следующим сердечным сокращением.

При *недостаточности аортальных клапанов* отсутствуют или не полностью закрываются клапаны аорты. Следовательно, после каждого сердцебиения кровь, попавшая в аорту, тут же возвращается в левый желудочек. В результате аортальное давление во время диастолы падает до нуля. Кроме того, на кривой аортального давления отсутствует инцизура, т.к. аортальные клапаны не закрываются.

Распространение пульсовой волны по периферическим артериям

Когда сердце во время систолы перекачивает кровь в аорту, в первый момент растягивается только начальная часть аорты, т.к. инерция крови, находящейся в аорте, предупреждает немедленный отток крови на периферию. Однако возросшее давление в начальной части аорты преодолевает инерцию, и фронт волны, растягивающей стенку сосуда, распространяется дальше вдоль аорты, как показано на рис. 15–5. Это явление называют *распространением пульсовой волны* в артериях.

Скорость распространения пульсовой волны в аорте в норме составляет от 3 до 5 м/сек, в крупных артериальных ветвях — от 7 до 10 м/сек, а в мелких артериях — от 15 до 35 м/сек. В целом, чем больше емкость того или иного участка сосудистой системы, тем меньше скорость распространения пульсовой волны, поэтому скорость распространения пульсовой волны в аорте гораздо ниже, чем в дистальных отделах артериальной системы, где мелкие артерии отличаются меньшей податливостью сосудистой стенки и меньшей резервной емкостью. В аорте скорость распространения пульсовой волны в 15 раз меньше, чем скорость кровотока, т.к. распространение пульсовой волны представляет собой особый процесс, лишь незначительно влияющий на продвижение всей массы крови вдоль сосуда.

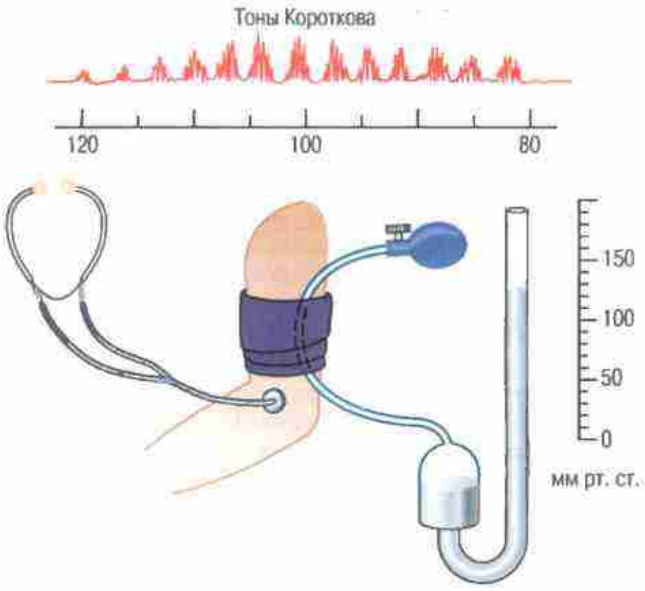


Рис. 15–7

Аускультативный метод измерения систолического и диастолического артериального давления

Сглаживание пульсовых колебаний давления в мелких артериях, артериолах и капиллярах. На рис. 15–6 показаны типичные изменения рисунка пульсового колебания по мере того, как пульсовая волна проходит по периферическим сосудам. Особое внимание следует обратить на три нижние кривые, где интенсивность пульсаций становится все меньше в мелких артериях, артериолах и, наконец, в капиллярах. В действительности, пульсовые колебания стенки капилляров наблюдаются, если резко увеличены пульсации в аорте или предельно расслаблены артериолы.

Снижение амплитуды пульсаций в периферических сосудах называют *сглаживанием* (или демпфированием) пульсовых колебаний. К этому приводят две основные причины: (1) сосудистое сопротивление кровотоку; (2) податливость сосудистой стенки. Сосудистое сопротивление способствует сглаживанию пульсовых колебаний стенки сосудов, потому что все меньший объем крови продвигается вслед за фронтом пульсовой волны. Чем больше сосудистое сопротивление, тем больше препятствий для объемного кровотока (и меньше его величина). Податливость сосудистой стенки также способствует сглаживанию пульсовых колебаний: чем больше резервная емкость сосуда, тем больший объем крови необходим, чтобы вызвать пульсацию во время прохождения фронта пульсовой волны. Таким образом, можно сказать, что *степень сглаживания пульсовых колебаний прямо пропорциональна произведению сопротивления сосуда на его резервную емкость* (или податливость сосудистой стенки).

Клинические методы измерения систолического и диастолического давления

Совсем не обязательно вводить иглу в артерию пациента для измерения артериального давления при обычном клиническом обследовании, хотя в ряде случаев применяют прямые методы измерения давления. Вместо этого используют непрямые методы, чаще всего *аускультатив-*

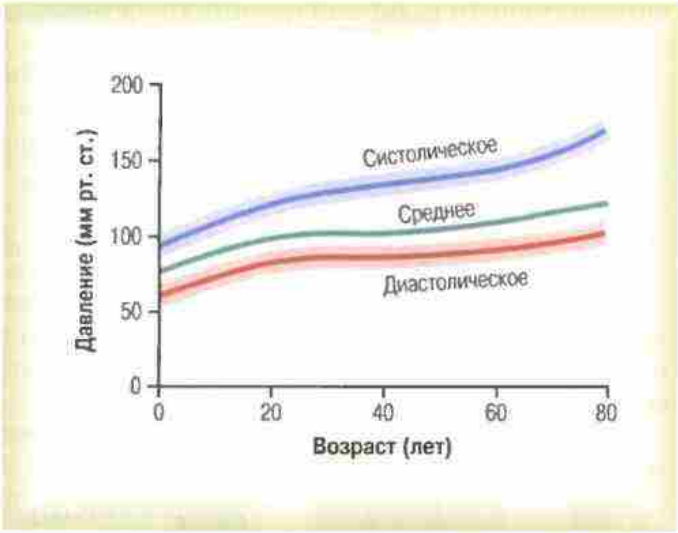


Рис. 15–8

Изменение систолического, диастолического и среднего артериального давления с возрастом

ный метод определения величины систолического и диастолического давления.

Аускультативный метод. На рис. 15–7 представлен аускультативный метод определения величины систолического и диастолического давления. Стетоскоп располагается в области локтевого сгиба над лучевой артерией. На плечо накладывается резиновая манжетка для нагнетания воздуха. Все время, пока давление в манжетке остается ниже, чем в плечевой артерии, стетоскоп не улавливает никаких звуков. Однако когда давление в манжетке увеличивается до уровня, достаточного для перекрытия кровотока в плечевой артерии, но только во время диастолического снижения давления в ней, можно услышать звуки, сопровождающие каждую пульсацию. Эти звуки известны как *тоны Короткова.*

Истинную причину тонов Короткова все еще обсуждают, однако главной причиной их появления, бесспорно, является то, что отдельным порциям крови приходится прорываться через частично перекрытый сосуд. При этом в сосуде, расположенном ниже места наложения манжетки, ток крови становится турбулентным и вызывает вибрацию, что является причиной появления звуков, слышимых при помощи стетоскопа.

Для измерения артериального давления аускультативным методом давление в манжетке сначала поднимают выше уровня систолического давления. Плечевая артерия при этом пережата таким образом, что кровоток в ней полностью отсутствует и тоны Короткова не слышны. Затем давление в манжетке постепенно понижают. Как только давление в манжетке становится ниже систолического уровня, кровь начинает прорываться через сдавленный участок артерии во время систолического подъема давления. В это время в стетоскопе слышны *звуки, похожие на стук*, возникающие синхронно с сердцебиениями. Давление в манжетке во время появления первого звука принято считать равным систолическому давлению в артерии.

По мере того, как давление в манжетке продолжает снижаться, характер тонов Короткова меняется: они становятся более грубыми и громкими. Наконец, когда давление в манжетке падает до уровня диастолического, артерия под манжеткой во время диастолы остается непережатой. Условия, необходимые для формирования звуков (прорыв отдельных порций крови через суженную артерию), исчезают. В связи с этим звуки внезапно становятся приглушенными, и после снижения давления в манжетке еще на 5–10 мм рт. ст. полностью прекращаются. Давление в манжетке во время изменения характера звука принято считать равным диастолическому давлению в артерии. Аускультативный метод измерения систолического и диастолического давления не является абсолютно точным. Ошибка может составить 10% по сравнению с прямым измерением давления в артерии с помощью катетера.

Нормальный уровень артериального давления, измеренный аускультативным методом. На рис. 15–8 показаны нормальные уровни систолического и диастолического артериального давления в зависимости от возраста. Постепенное увеличение давления с возрастом объясняют возрастными изменениями регуляторных механизмов, контролирующих кровяное давление. В первую очередь почки ответственны за долговременную регуляцию артериального давления (см. главу 19). Как известно, функция почек заметно меняется с возрастом, особенно у людей старше 50 лет.

Заметное повышение *систолического* давления происходит у людей старше 60 лет. Дело в том, что артерии к этому времени становятся жесткими в результате развития *атеросклероза.* Кроме того, повышение систолического давления при атеросклерозе сочетается с увеличением пульсового давления, как объяснялось ранее.

Среднее артериальное давление. Среднее артериальное давление — это средняя величина давления, измеренного в течение определенного промежутка времени. Оно не равно среднему арифметическому значению между систолическим и диастолическим давлением, потому что в течение большей части сердечного цикла артериальное давление остается ближе к диастолическому уровню, чем к систолическому. По этой причине среднее артериальное давление на 60% определяется уровнем диастолического давления и на 40% — уровнем систолического давления.

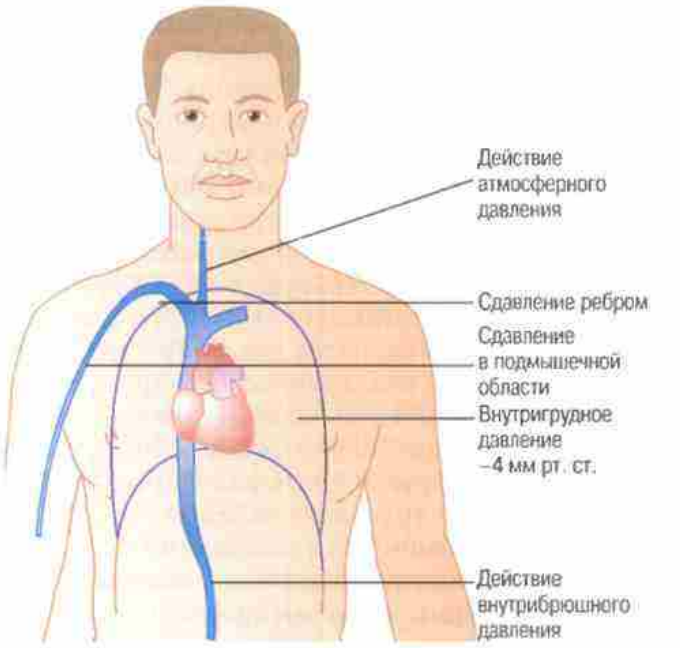


Рис. 15–9

Участки сдавления вен перед вхождением их в грудную полость

Обратите внимание, что на рис. 15–8 среднее артериальное давление (сплошная зеленая линия) у людей всех возрастных групп находится ближе к диастолическому уровню.

Вены и функции вен

Многие годы вены рассматривались только как пути продвижения крови по направлению к сердцу, но, как выяснилось, они выполняют и другие специальные функции, необходимые для нормального кровообращения. Особенно важной является их способность к сокращению и расширению. Это позволяет венозным сосудам депонировать большее или меньшее количество крови в зависимости от потребностей гемодинамики. Периферические вены способствуют движению крови к сердцу благодаря так называемому *венозному насосу* и, таким образом, принимают участие в регуляции сердечного выброса (подробно см. главу 20).

Венозное давление — давление в правом предсердии (центральное венозное давление) и давление в периферических венах

Чтобы понять разнообразные функции вен, необходимо, прежде всего, составить представление о венозном давлении и факторах, его определяющих.

Из вен большого круга кровообращения кровь поступает в правое предсердие. Давление в правом предсердии называют *центральным венозным давлением.*

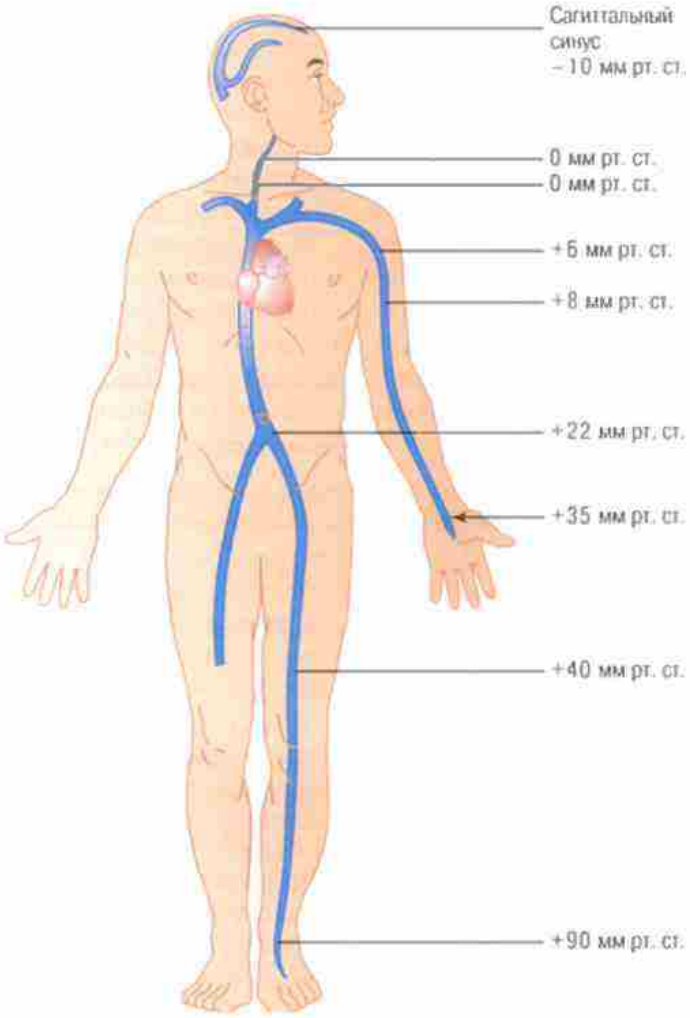


Рис. 15–10

Влияние гравитационных сил на венозное давление вертикально стоящего человека

Давление в правом предсердии регулируется соотношением двух факторов: (1) *способности сердца перекачивать кровь из правого предсердия и правого желудочка в малый круг кровообращения*; (2) *поступления крови из периферических вен в правое предсердие.* Если сокращения правых отделов сердца усиливаются, давление в правом предсердии уменьшается. С другой стороны, любые факторы, которые ускоряют приток крови в правое предсердие из периферических вен, вызывают повышение давления в правом предсердии. Такими факторами могут быть: (1) увеличение общего объема крови; (2) увеличение тонуса крупных вен всех сосудистых областей организма и повышение периферического венозного давления; (3) расширение артериол, которое приводит к понижению периферического сопротивления и обеспечивает быстрый отток крови из артерий в вены.

Все факторы, которые регулируют давление в правом предсердии, регулируют также и сердечный выброс, т.к. количество крови, которое перекачивает сердце, зависит как от сократи-

тельной функции сердца, так и от поступления крови к сердцу из периферических вен, поэтому мы подробно обсуждаем регуляцию давления в правом предсердии в главе 20, которая посвящена регуляции сердечного выброса.

В норме давление в правом предсердии равно 0 мм рт. ст. (т.е. равно атмосферному давлению). В патологических случаях оно может увеличиваться до 20–30 мм рт. ст., например: (1) при сердечной недостаточности; (2) в результате массивного переливания крови, которое приводит к увеличению общего объема крови в организме и к избыточному поступлению крови к сердцу из периферических вен.

Нижний предел давления в правом предсердии — примерно от –3 до –5 мм рт. ст., что ниже уровня атмосферного давления. Таким же отрицательным является давление в грудной полости вокруг сердца. Давление в правом предсердии достигает такого низкого уровня, когда сердце усиленно перекачивает кровь, или когда приток крови к сердцу уменьшен в результате большой кровопотери.

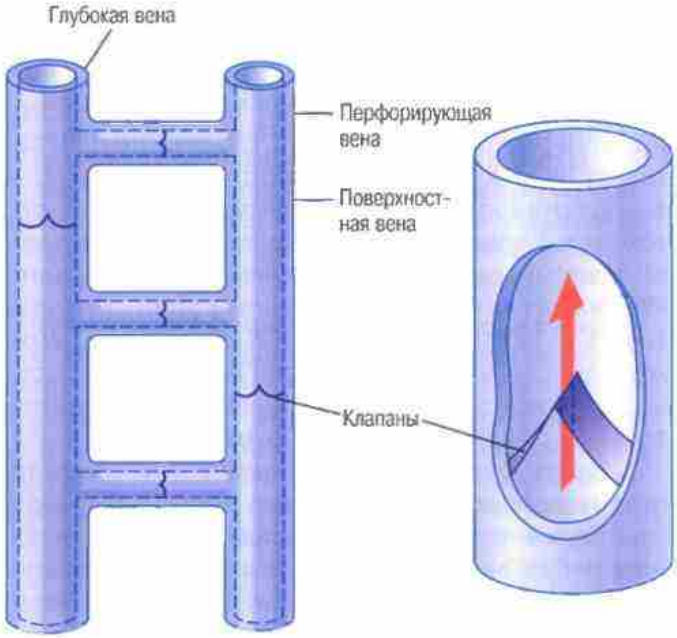


Рис. 15–11

Клапаны вен нижних конечностей

Сопротивление венозных сосудов и периферическое венозное давление

Крупные вены, особенно, *когда они растянуты*, отличаются таким низким сопротивлением кровотоку, что им можно пренебречь. Однако, как показано на рис. 15–9, большинство крупных вен при подходе к грудной полости во многих участках сдавлены окружающими тканями, поэтому кровоток в этих участках затруднен. Например, вены, идущие от верхних конечностей, сдавлены в месте их крутого изгиба поверх первого ребра. В венах шеи давление часто оказывается настолько низким, что наружное атмосферное давление сдавливает эти вены. И наконец, вены, проходящие через брюшную полость, часто сдавливаются не только внутрибрюшным давлением, но и разными органами, поэтому имеют овальный или щелевидный просвет. По этим причинам *крупные вены всетаки оказывают сопротивление кровотоку*, и давление в мелких периферических венах у человека, лежащего горизонтально, обычно на 4–6 мм рт. ст. выше, чем давление в правом предсердии.

Влияние высокого давления в правом предсердии на периферическое венозное давление. Когда давление в правом предсердии становится выше нормального нулевого уровня, начинается движение крови обратно из предсердия в крупные вены. Вены при этом растягиваются. Даже в участках, где они были сдавлены, вены полностью открываются, если давление в правом предсердии оказывается выше на 4–6 мм рт. ст. Если давление в правом предсердии продолжает расти, дополнительное повышение давления наблюдается и во всех периферических венах. Однако при сердечной недостаточности увеличение давления в правом предсердии выше на 4–6 мм рт. ст. вызвано резким ослаблением сердечной деятельности. В этом случае заметного увеличения периферического венозного давления не отмечается даже на ранних стадиях развития сердечной недостаточности.

Влияние внутрибрюшного давления на венозное давление в нижних конечностях. Давление в брюшной полости вертикально стоящего человека в среднем равно +6 мм рт. ст. Оно может увеличиваться до +15 и +30 мм рт. ст. при беременности, больших опухолях, накоплении асцитической жидкости. Если внутрибрюшное давление увеличивается, давление в венах нижних конечностей должно увеличиться еще больше, чтобы открыть абдоминальные вены и обеспечить кровоток от нижних конечностей к сердцу, поэтому если давление в брюшной полости равно +20 мм рт. ст., давление в бедренных венах должно быть не менее +20 мм рт. ст.

Влияние гравитационных сил на венозное давление

Если сосуд, наполненный водой, контактирует с воздухом, то давление на поверхности воды равно атмосферному давлению. Однако при погружении в воду давление увеличивается на 1 мм рт. ст. через каждые 13,6 мм расстояния. Дополнительное давление возникает за счет веса воды, и его называют *гравитационным*, или *гидростатическим, давлением.*

Гравитационное давление возникает и в сосудистой системе человека благодаря весу крови, как показано на рис. 15–10. У вертикально стоящего человека давление в правом предсердии остается равным 0 мм рт. ст., т.к. сердце перекачивает всю кровь, поступающую по венам, и накопления крови в правом предсердии не происходит. Однако у взрослого человека, *стоящего неподвижно*, давление в венах стопы равно +90 мм рт. ст. благодаря весу крови, находящейся в венах между стопой и сердцем. При этом венозное давление в других участках сосудистой системы устанавливается пропорционально уровню между 0 и 90 мм рт. ст.

В венах верхних конечностей давление на уровне первого ребра обычно равно +6 мм рт. ст., потому что подключичная вена, проходя поверх ребра, частично сдавливается. Гравитационное давление в венах опущенной руки определяется расстоянием от данной точки до первого ребра. Так, разница гравитационного давления между ребром и кистью руки составляет +29 мм рт. ст. Это давление нужно добавить к +6 мм рт. ст., что соответствует венозному давлению на уровне первого ребра, и сумма +35 мм рт. ст. покажет реальную величину давления в венах кисти.

Вены шеи вертикально стоящего человека почти полностью спадаются под действием атмосферного давления. Спадение вен приводит к тому, что давление в них на всем протяжении до черепа остается равным нулю. Дело в том, что любое увеличение давления в венах шеи относительно нулевого уровня приводит к открытию спавшихся вен, кровь оттекает, и вновь устанавливается нулевой уровень давления. И наоборот, любое уменьшение давления в венах шеи относительно нулевого уровня приводит к еще большему спадению вен, в результате сопротивление венозных сосудов возрастает, и давление вновь устанавливается на нулевом уровне.

Внутричерепные вены находятся в костной черепной коробке и поэтому не могут спадаться. Следовательно, *в венозных синусах твердой мозговой оболочки давление отрицательное.* В вертикальном положении венозное давление в верхней точке сагиттального синуса равно –10 мм рт. ст., поскольку действует гидростатическая «присасывающая» сила между венами свода черепа и основания черепа. Это значит, что если сагиттальный синус вскрыть во время хирургической операции, в венозную систему немедленно попадет воздух, что может привести к смерти от воздушной эмболии сердца.

Влияние гравитационных сил на артериальное давление. Гравитационный фактор влияет не только на венозное давление, но также на давление в периферических артериях и капиллярах. Например, если у вертикально стоящего человека среднее артериальное давление на уровне сердца равно 100 мм рт. ст., то давление в артериях стопы равно 190 мм рт. ст. Следовательно, когда мы утверждаем, что среднее артериальное давление в норме равно 100 мм рт. ст., это соответствует только гравитационному уровню сердца, но не другому участку артериальной системы.

Клапаны вен и венозный насос. Их влияние на венозное давление

Если бы не клапаны вен, давление в венах стопы под действием гравитационных сил у вертикально стоящего человека было бы постоянно на уровне +90 мм рт. ст. Но каждый раз при движении, когда сокращаются мышцы нижних конечностей, они сдавливают вены, проходящие между мышцами или в самих мышцах. Кровь из сдавленных участков вен перетекает в соседние участки. Но клапаны вен организованы таким образом, что кровь может течь только по направлению к сердцу. (Клапаны вен показаны на рис. 15–11.) Следовательно, каждый раз, когда происходит движение или хотя бы напряжение мышц конечностей, некоторое количество венозной крови проталкивается по направлению к сердцу. Эта насосная система известна как *венозный насос*, или *мышечный насос.* Его эффективность настолько велика, что в обычных условиях у идущего человека давление крови в венах стопы не превышает +20 мм рт. ст.

Если же человек стоит неподвижно, то венозный насос не работает, и венозное давление в сосудах нижних конечностей за 30 сек увеличивается до полной гравитационной величины +90 мм рт. ст. Давление в капиллярах при этом тоже существенно увеличивается, что приводит к выходу воды из сосудистого русла в окружающие ткани. В результате нижние конечности

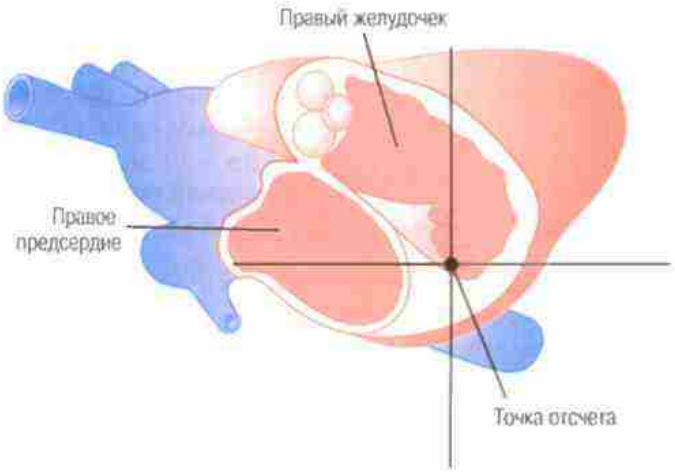


Рис. 15–12

Точка отсчета для измерения давления в системе кровообращения (расположена вблизи трехстворчатого клапана)

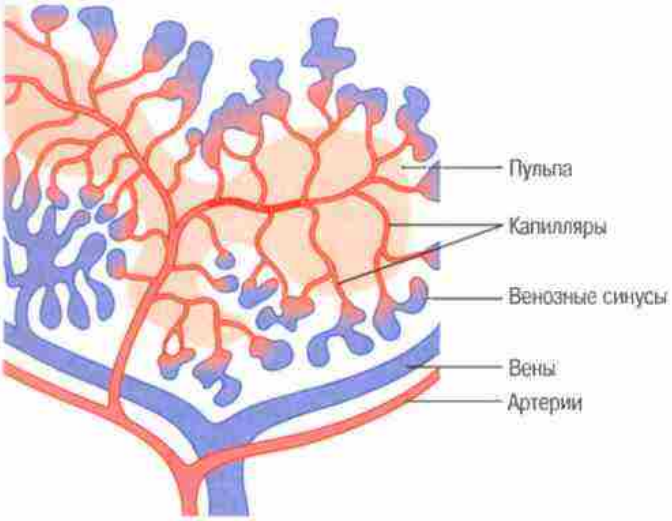


Рис. 15–13

Функциональные структуры селезенки (предоставлено Don W. Fawcett, Montana)

отекают, а объем крови в сосудистой системе уменьшается. При неподвижном стоянии за 15–30 мин объем крови может уменьшиться на 10–20%, что часто происходит у солдат, которые вынуждены стоять по команде «смирно».

Несостоятельность венозных клапанов приводит к варикозному расширению вен. Клапаны венозных сосудов часто становятся несостоятельными, а иногда даже разрушаются. Особенно часто это происходит, если перерастяжение вен под действием повышенного венозного давления продолжается в течение недель и месяцев. Например, это бывает при беременности, или в том случае, когда человек бóльшую часть времени вынужден стоять. Растяжение вен приводит к увеличению площади поперечного сечения, но лепестки клапанов при этом не увеличиваются и не могут полностью перекрывать просвет сосудов. Если возникает подобная ситуация, венозный насос оказывается неэффективным и давление в венах нижних конечностей увеличивается еще больше. Это приводит к еще большему растяжению вен, в результате функция клапанов полностью нарушается. Таким образом, у человека развивается варикозное расширение вен, при котором под кожей нижней конечности видны большие выбухающие венозные узлы.

Если человеку с варикозным расширением вен приходится стоять дольше, чем несколько минут, давление в венах и капиллярах становится слишком высоким. Это приводит к выходу воды через сосудистую стенку в ткани и развитию постоянного отека конечности. Отек, в свою очередь, препятствует нормальной диффузии питательных веществ из капилляров к мышечным волокнам и клеткам кожи. Поэтому мышцы становятся болезненными и слабыми, а кожа — гангренозной и изъязвленной.

Клинические методы оценки венозного давления. Очень часто уровень венозного давления можно оценить путем простого наблюдения за степенью расширения периферических вен — особенно вен шеи. Например, у спокойно сидящего человека вены шеи в норме никогда не бывают расширенными, наполненными кровью. Если же давление в правом предсердии увеличено до +10 мм рт. ст., начинают выбухать вены, расположенные в нижней части шеи, а при увеличении давления до +15 мм рт. ст. все вены шеи без исключения переполнены кровью и выбухают.

Прямые методы измерения венозного давления и давления в правом предсердии. Венозное давление может быть измерено с помощью иглы, введенной непосредственно в вену и соединенной с манометром. Единственным методом, позволяющим измерить *давление в правом предсердии* с большой точностью, является катетеризация правого предсердия через периферические вены. В настоящее время измерение давления с помощью *центрального венозного катетера* проводят у больных кардиологических отделений для непрерывного наблюдения за состоянием насосной функции сердца.

Точка отсчета для измерения венозного давления и давления в других участках сосудистой системы. Ранее мы часто упоминали, что давление в правом предсердии равно 0 мм рт. ст., а артериальное давление — 100 мм рт. ст. Однако следует уточнить, какому гравитационному уровню сосудистой системы соответствует это давление. В системе кровообращения имеется точка, в которой гравитационные силы, связанные с изменением положения тела в пространстве, существенно не влияют на уровень кровяного давления. Изменение давления в этой точке не превышает 1–2 мм рт. ст. Данная точка находится на уровне трехстворчатого клапана, как показано на рис. 15–12. Таким образом, все величины кровяного давления, упомянутые в тексте учебника, соотносятся с уровнем давления в этой точке, которую называют *точкой отсчета для измерения давления.*

Отсутствие влияния гравитационных сил на давление крови в области трехстворчатого клапана можно объяснить тем, что сердце автоматически предупреждает любое изменение давления в этой точке. Происходит это следующим образом.

Если давление крови в области трехстворчатого клапана увеличивается по сравнению с нормой, правый желудочек наполняется избыточным объемом крови. При этом сердце перекачивает кровь быстрее, чем обычно, и давление крови в области трехстворчатого клапана возвращается к нормальному среднему уровню. И наоборот, если давление падает, наполнение правого желудочка уменьшается. При этом насосная функция сердца снижается, и кровь задерживается в венозной системе до тех пор, пока давление в области трехстворчатого клапана на вернется на прежний уровень. Другими словами, *сердце осуществляет непрерывную регуляцию давления в области трехстворчатого клапана по принципу обратной связи.*

У человека, лежащего на спине, трехстворчатый клапан располагается ближе к передней поверхности грудной клетки (примерно на расстоянии 40% от передней и 60% от задней поверхности грудной клетки по сагиттальной оси). Это и есть *нулевая точка отсчета* для измерения давления у горизонтально лежащего человека.

Емкостная функция вен

Более 60% общего объема крови находится в венозном отделе сосудистой системы (см. главу 14). Вены имеют возможность вмещать дополнительный объем крови, поэтому можно сказать, что венозный отдел в системе кровообращения выполняет *емкостную* (*резервуарную*) *функцию.*

Если артериальное давление падает в результате кровопотери, начинается генерация нервных импульсов в каротидном синусе и других рецепторных зонах, чувствительных к изменению кровяного давления (см. главу 18). Это, в свою очередь, приводит к ответной генерации импульсов, идущих от головного и спинного мозга к венам главным образом по симпатическим нервам. Происходит сужение вен, что способствует преодолению многих опасных последствий кровопотери. Так, даже после потери 20% общего объема крови система кровообращения может выполнять свои основные функции благодаря вовлечению резервной емкости венозного русла.

Депо крови. Некоторые отделы сосудистой системы являются настолько емкими и вместительными, что имеют даже специальное название — *депо крови.* Это такие органы и сосудистые области, как: (1) *селезенка,* способная резко уменьшиться в размерах и выделить в сосудистую систему до 100 мл крови; (2) *печень,* синусы которой могут выделить сотни миллилитров крови; (3) *крупные внутрибрюшные вены,* вклад которых в общий кровоток может составить 300 мл крови; (4) *подкожные венозные сплетения,* также способные добавить сотни миллилитров крови в общий кровоток. *Сердце* и *легкие,* хотя и не являются частью венозной емкостной системы, но тоже должны рассматриваться как депо крови. Сердце, например, под действием симпатической стимуляции резко уменьшается в размерах и выбрасывает дополнительно 50–100 мл крови в общий кровоток. Вклад легких в поддержание объема циркулирующей крови достигает 100–200 мл в ответ на снижение давления в системе легочных сосудов.

Селезенка — депо эритроцитов. На рис. 15–13 видно, что в селезенке имеется две отдельные области, где может накапливаться кровь: *венозные синусы* и *пульпа.* Синусы могут увеличиваться в объеме, как и любые другие части венозной системы, и депонировать цельную кровь.

В пульпе селезенки капилляры высокопроницаемы для всех компонентов крови, в том числе и для эритроцитов. Кровь, проникая через стенку капилляров в трабекулярную сеть, формирует *красную пульпу.* Эритроциты задерживаются трабекулами, в то время как плазма поступает в венозные синусы, а затем в общий кровоток. Таким образом, красная пульпа селезенки является специфическим *резервуаром, содержащим большое количество эритроцитов.* Они могут попасть в общий кровоток за счет возбуждения симпатических нервов, вызывающих резкое сокращение селезенки и ее сосудов. По меньшей мере, 50 мл эритроцитарной массы может оказаться в циркулирующей крови, повысив гематокрит на 1–2%.

В других участках селезенки имеются островки *белой пульпы,* представляющие собой скопления лейкоцитов. Здесь, как и в лимфатических узлах, продуцируются лимфоидные клетки. Белая пульпа селезенки является частью общей иммунной системы организма (см. главу 34).

Обновление крови — удаление селезенкой старых эритроцитов. Прежде чем пройти из пульпы селезенки в венозные синусы, клетки крови должны буквально протиснуться через узкие щелевидные пространства. Очевидно, что хрупкие мембраны старых эритроцитов не могут выдержать подобного воздействия. Именно поэтому бóльшая часть эритроцитов, которые разрушаются в организме, находят свою гибель в селезенке. После их разрушения остатки клеток и гемоглобин поглощаются и перевариваются ретикулоэндотелиальными клетками селезенки и используются организмом как питательные вещества.

Ретикулоэндотелиальные клетки селезенки. В пульпе селезенки имеются много ретикулоэндотелиальных клеток, которые являются макрофагами. Стенка венозных синусов тоже выстлана подобными клетками. Макрофаги действуют как часть системы, очищающей кровь так же, как и ретикулоэндотелиальная система венозных синусов печени. Когда в кровь попадают различные инфекционные агенты, селезенка быстро удаляет бактерии, паразитов, остатки разрушенных клеток и др., поэтому при хронических инфекционных заболеваниях селезенка увеличивается, как и лимфатические узлы, осуществляя функцию очищения крови.

Литература

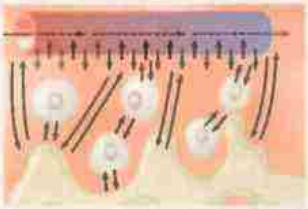
Badeer H.S. Hemodynamics for medical students. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 25:44, 2001.

Benetos A., Waeber B., Izzo J., Mitchell G. et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. Am J Hypertens 15:1101, 2002.

Gimbrone M.A. Jr., Topper J.N., Nagel T. et al. Endothelial dys-

function, hemodynamic forces, and atherogenesis. Ann N Y Acad Sci 902:230, 2000.
Guyton A.C. Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.
Guyton A.C., Jones C.E. Central venous pressure: physiological significance and clinical implications. Am Heart J 86:431, 1973.
Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.G. Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.
Hall J. Integration and regulation of cardiovascular function. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 22:s174, 1999.
Hicks J.W., Badeer H.S. Gravity and the circulation: "open" vs. "closed" systems. Am J Physiol 262:R725-R732, 1992.
Jones D.W., Appel L.J., Sheps S.G. et al. Measuring blood pressure accurately: New and persistent challenges. JAMA 289:1027, 2003.
Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: Aging arteries: a "set up" for vascular disease. Circulation 107:139, 2003.
McAlister F.A., Straus S.E. Evidence based treatment of hypertension. Measurement of blood pressure: an evidence based review. BMJ 322:908, 2001.
O'Brien E., Asmar R., Beilin L. et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J Hypertens 21:821, 2003.
Perloff D., Grim C., Flack J. et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. Circulation 88:2460, 1993.
Rothe C.F., Gersting J.M. Cardiovascular interactions: an interactive tutorial and mathematical model. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 26:98, 2002.
Safar M.E., Levy B.I., Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. Circulation 107:2864, 2003.
Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R. Clinical usefulness of ambulatory blood pressure monitoring. J Am Soc Nephrol 15 (Suppl 1):S30, 2004.

Микроциркуляция и лимфатическая система: обмен воды в капиллярах, тканевая жидкость и отток лимфы



Главное целевое назначение системы кровообращения — это *транспорт питательных веществ к тканям и удаление клеточных метаболитов*, которое осуществляется в микроциркуляторном русле. Мелкие артериолы контролируют кровоток в каждом участке тканевой капиллярной сети, а местный уровень метаболизма в тканях, в свою очередь, контролирует диаметр артериол. Таким образом, каждая ткань в большинстве случаев регулирует свой собственный кровоток в зависимости от индивидуальных потребностей. Механизмы местной регуляции кровотока подробно изложены в главе 17.

Стенка капилляров очень тонкая. Она состоит из одного слоя эндотелиальных клеток и характеризуется высокой проницаемостью, поэтому обмен воды, питательных веществ, метаболитов между тканями и протекающей кровью происходит быстро и легко.

В периферическом отделе сосудистой системы насчитывается около 10 млн капилляров с общей обменной площадью от 500 до 700 м^2 (почти 1/8 площади футбольного поля), поэтому каждая клетка организма располагается не далее чем в 20–30 мкм от кровеносного капилляра.

Строение микроциркуляторного и капиллярного русла

Микроциркуляторное русло каждого органа имеет специфическое строение и соответствует потребностям органа. Общим является то, что каждая питающая артерия, входя в орган, разветвляется 6–8 раз, прежде чем образуются мелкие *артериолы* с внутренним диаметром 10–15 мкм. Затем разветвляются артериолы (от 2 до 5 раз), в результате их диаметр уменьшается до 5–9 мкм.

Артериолы имеют сравнительно толстую гладкомышечную стенку, и их диаметр может меняться в широких пределах. В стенке метартериол (терминальных артериол) уже нет непрерывного мышечного слоя. Кольцевой гладкомышечный слой встречается только в отдельных участках сосуда, как показано черными точками на рис. 16–1.

Там, где от метартериолы отходят истинные капилляры, гладкомышечные волокна окружают начальный участок капилляра. Это так называемый *прекапиллярный сфинктер*. Сфинктер может открывать и закрывать вход в капилляр.

Венулы обычно крупнее артериол, но имеют более тонкий и слабый мышечный слой. Несмотря на это венулы могут развивать значительное сокращение, т.к. давление в венулах гораздо ниже, чем в артериолах.

Такая типичная организация капиллярного русла встречается далеко не во всех частях сосудистой системы организма. Тем не менее, имеются общие особенности, связанные с выполнением одних и тех же функций. Самым важным является то, что метартериолы и прекапиллярные сфинктеры находятся в тесном контакте с окружающими тканями. Следова-

Рис. 16–1

Строение мезентериального капиллярного русла [Zweifach B.W. Factors Regulating Blood Pressure. New York: Josiah Macy, Jr., Foundation, 1950]

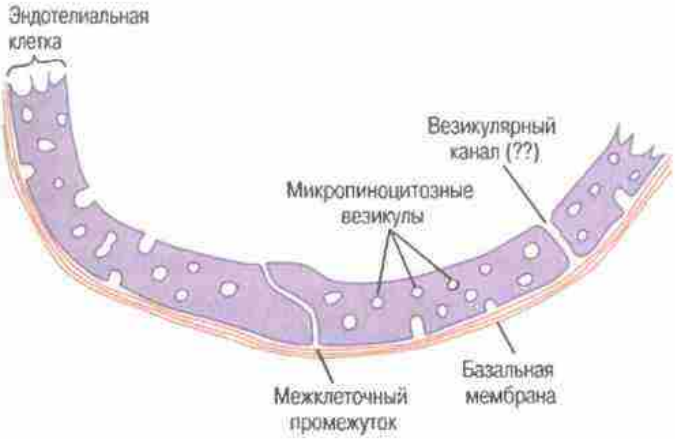


Рис. 16–2

Строение стенки капилляра. Обратите особое внимание на межклеточный промежуток между соседними эндотелиальными клетками. Полагают, что большинство водорастворимых веществ диффундируют через стенку капилляра по межклеточным промежуткам

тельно, уровень метаболизма в тканях посредством изменения таких показателей, как концентрация питательных веществ, конечных продуктов метаболизма, ионов водорода и др., может оказывать прямое воздействие на сосуды и контролировать местный кровоток в каждом отдельно взятом участке тканей.

Строение стенки капилляров. На рис. 16–2 показано ультрамикроскопическое строение типичных эндотелиальных клеток капиллярной стенки, которое характерно для большинства органов, но особенно для мышечной и соединительной ткани. Обратите внимание, что стенка капилляра состоит из одного слоя эндотелиальных клеток, расположенных на очень тонкой базальной мембране. Толщина стенки — всего 0,5 мкм. Внутренний диаметр капилляра (от 4 до 9 мкм) — достаточно широкий для продвижения по нему эритроцитов и других клеток крови.

Поры в мембране капилляра. На рис. 16–2 можно видеть, что в стенке капилляра имеются два типа микроскопических каналов, соединяющих внутренний просвет капилляра с окружающим пространством. Один из них представляет собой *межклеточный промежуток* — узкую изогнутую щель между соседними эндотелиальными клетками. В каждом межклеточном промежутке имеются отдельные белковые мостики, соединяющие эндотелиальные клетки между собой, что, однако, не мешает свободному перемещению жидкости в этом пространстве. Ширина межклеточных промежутков в норме равна 6–7 нм (60–70 ангстрем), т.е. чуть меньше, чем диаметр молекулы альбумина.

Поскольку межклеточные промежутки расположены только между эндотелиальными клетками, в сумме они составляют всего 1/1000 общей площади поверхности капиллярной стенки. Тем не менее, скорость теплового движения молекул воды, а также ионов и низкомолекулярных веществ, растворимых в воде, настолько велика, что они легко диффундируют между просветом капилляра и окружающим пространством по этим щелевидным межклеточным промежуткам.

Кроме того, в эндотелиальных клетках имеется множество *микропиноцитозных везикул*. Они формируются на одной поверхности клетки как впячивания плазмолеммы, заполненные плазмой или тканевой жидкостью, и медленно движутся через эндотелиальную клетку. Установлено, что отдельные везикулы могут сливаться, образуя *везикулярные каналы*, пронизывающие эндотелиальную клетку, как показано в правой части рис. 16–2. Однако тщательные исследования, проведенные на лабораторных животных, доказывают, что в количественном отношении везикулярный транспорт не имеет большого значения.

Поры специального типа, обнаруженные в капиллярах некоторых органов. Поры в капиллярах некоторых органов имеют следующие особенности, связанные со специфическими потребностями органа.

1. В капиллярах *головного мозга* между эндотелиальными клетками имеются главным образом «плотные» контакты, по которым к тканям или от тканей мозга могут проходить только самые маленькие молекулы, такие как вода, кислород, углекислый газ.
2. В капиллярах *печени* наоборот: межклеточные промежутки между эндотелиальными клетками настолько велики, что все компоненты плазмы крови, включая белки, могут выходить из капиллярного русла в ткани.
3. В капиллярах *желудочно-кишечного тракта* размеры пор имеют среднюю величину по сравнению с капиллярами мышц и печени.
4. В *эндотелиальных клетках капилляров почечного клубочка* имеется большое количество маленьких овальных окошечек, которые называют *фенестрами*. Сквозь них фильтруется огромное количество низкомолекулярных веществ и ионов (за исключением крупномолекулярных белков плазмы). Таким образом, фильтрация происходит прямо через клетки эндотелия, минуя межклеточные промежутки.

Кровоток в капиллярах. Вазомоция

Обычно в капиллярах не бывает непрерывного тока крови. Наоборот, кровоток в капиллярах имеет перемежающийся характер: каждые несколько секунд или минут он появляется и прекращается. Причиной этого является так называемая *вазомоция*. Это явление связано с тем, что метартериолы и прекапиллярные сфинктеры (а иногда даже мелкие артериолы) сокращаются и расслабляются попеременно.

Регуляция вазомоции. Главный фактор, который влияет на степень открытия и закрытия метартериол и прекапиллярных сфинктеров, — это концентрация *кислорода* в тканях. Когда степень потребления кислорода тканями возрастает и концентрация кислорода снижается по сравнению с нормой, ток крови в капиллярах возобновляется чаще, а сама продолжительность кровотока удлиняется. Это позволяет снабжать ткани большим количеством кислорода (а также питательных веществ) из протекающей по капиллярам крови. Действие этого фактора, а также многих других, контролирующих местный тканевой кровоток, обсуждается в главе 17.

Общие функции капиллярной системы

Несмотря на то, что кровоток в капиллярах носит перемежающийся характер, количество капилляров в тканях настолько велико, что в целом все показатели капиллярного кровообращения усредняются. Это значит, что в капиллярном русле каждого органа наблюдается *средняя скорость кровотока*, *среднее капиллярное давление* и *средняя скорость обмена веществ* между кровью и окружающей тканевой жидкостью. Далее в этой главе мы еще не раз вернемся к усреднению, но необходимо помнить, что усредненные показатели в действительности являются результатом функции миллионов отдельных капилляров, в каждом из которых кровоток периодически меняется в зависимости от потребностей окружающих тканей.

Обмен воды, питательных веществ и других компонентов между кровью и тканевой жидкостью

Диффузия через капиллярную стенку

Наиболее важным механизмом обмена веществ между плазмой и тканевой жидкостью является *диффузия*. На рис. 16–3 изображен этот процесс:

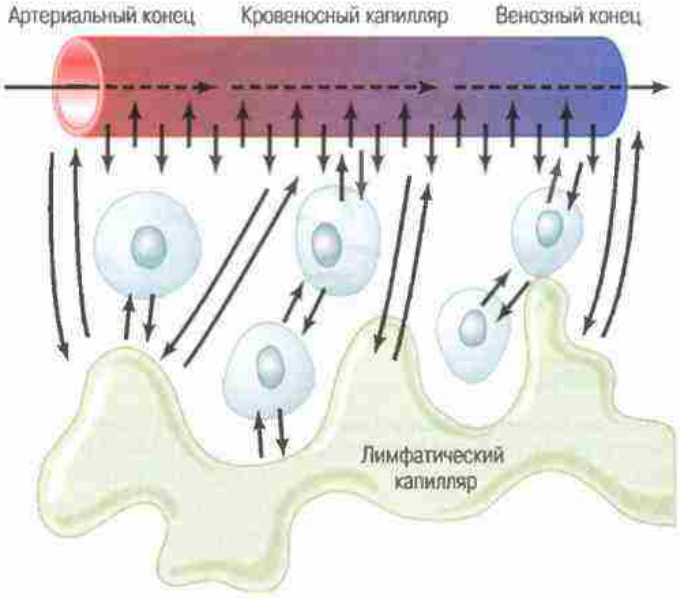


Рис. 16–3

Диффузия молекул жидкости и растворенных в ней веществ между капилляром и интерстициальным пространством

пока кровь протекает вдоль капилляра, огромное количество молекул воды и растворенных в ней частиц диффундирует в ту и другую сторону через стенку капилляра, обеспечивая постоянное перемешивание тканевой жидкости и плазмы. *В основе диффузии лежит тепловое движение молекул воды и растворенных в ней веществ*, во время которого молекулы и ионы хаотично движутся то в одном направлении, то в другом, случайно сталкиваясь и соударяясь друг с другом.

Жирорастворимые вещества могут диффундировать непосредственно через клеточные мембраны эндотелиальных клеток. Если вещества растворимы в жирах, они могут диффундировать прямо через клеточные мембраны, независимо от наличия или отсутствия специальных пор или каналов. Такими веществами являются *кислород* и *углекислый газ*. Поскольку эти вещества могут беспрепятственно проникать через капиллярные стенки всех сосудистых областей, транспорт их осуществляется во много раз быстрее, чем транспорт веществ, не растворимых в жирах (например, ионов натрия, глюкозы), которые могут проходить только через специальные поры.

Водорастворимые (нерастворимые в жирах) вещества диффундируют только через межклеточные поры в стенке капилляров. Многие вещества, необходимые тканям, растворимы в воде и не могут проходить через липидные мембраны эндотелиальных клеток. Такими молекулами являются, прежде всего, *молекулы воды*, а также *ионы натрия*, *ионы хлора*, *молекулы глюкозы*. Несмотря на то, что межклеточные промежутки в эндотелиальной

Табл. 16–1

Относительная проницаемость капилляров скелетных мышц для молекул разной величины[1]

Вещество	Молекулярная масса	Проницаемость
Вода	18	1,00
NaCl	58,5	0,96
Мочевина	60	0,8
Глюкоза	180	0,6
Сахароза	342	0,4
Инулин	5000	0,2
Миоглобин	17600	0,03
Гемоглобин	68000	0,01
Альбумин	69000	0,001

[1] Pappenheimer J.R. Passage of molecules through capillary walls. Physiol rev 133:387, 1953.

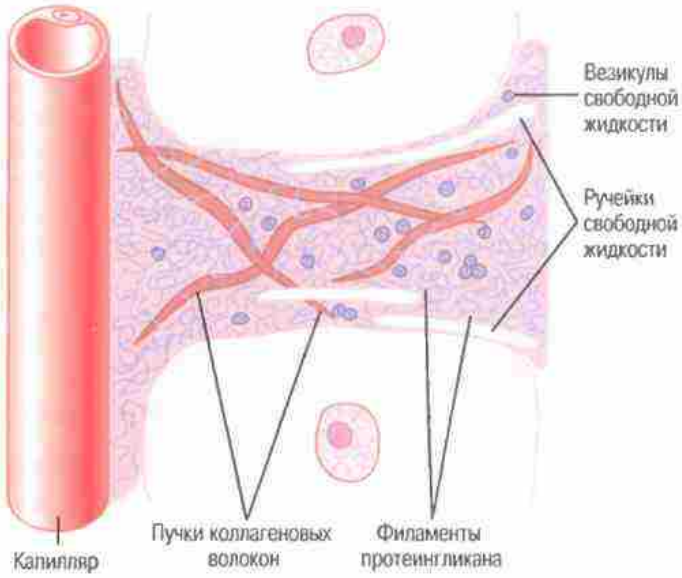


Рис. 16–4

Структура интерстиция. Все пространство между пучками коллагеновых волокон заполнено филаментами протеингликана. Встречаются везикулы и небольшие ручейки свободной жидкости

стенке составляют не более 1/1000 общей площади поверхности капилляров, скорость теплового движения молекул в этих узких пространствах настолько велика, что даже такой небольшой площади оказывается достаточно, чтобы через нее происходила массивная диффузия воды и водорастворимых веществ. Чтобы дать представление о скорости диффузии этих веществ, скажем, что *скорость диффузии молекул воды через стенку капилляра примерно в 80 раз больше, чем скорость движения самой плазмы вдоль капилляра.*

Размеры молекул влияют на скорость диффузии. Ширина межклеточных промежутков в стенке капилляров составляет от 6 до 7 нм, что примерно в 20 раз больше молекулы воды, которая является наименьшей из молекул, в норме проходящих через капиллярные поры. И наоборот, размеры молекул белков плазмы несколько больше, чем ширина пор. Другие вещества (ионы натрия, ионы хлора, глюкоза, мочевина) имеют промежуточные размеры. Таким образом, проницаемость капилляров для разных веществ разная и зависит от размера их молекул.

В табл. 16–1 приведены данные об относительной проницаемости капиллярных пор в скелетных мышцах для наиболее часто встречающихся веществ. Так, например, проницаемость для молекул глюкозы равна 0,6 по сравнению с проницаемостью для молекул воды, в то время как проницаемость для молекул альбуминов очень низкая, всего 0,001 по сравнению с проницаемостью капилляров для молекул воды.

Однако следует учитывать, что проницаемость капилляров в разных тканях имеет существенные различия. Например, синусоидальные капилляры печени проницаемы даже для белков плазмы, которые проходят через стенку капилляра так же легко, как вода и другие вещества. Проницаемость капилляров почечных клубочков для воды и электролитов в 500 раз выше, чем проницаемость капилляров скелетных мышц. Однако это не относится к белкам плазмы, для которых клубочковые капилляры так же мало проницаемы, как и капилляры других органов и тканей. Когда мы будем изучать функцию различных органов в других разделах учебника, станет ясно, почему некоторым органам, например печени, необходима высокая проницаемость капилляров для интенсивного обмена питательных веществ между кровью и клетками паренхимы печени, или почкам — для фильтрации большого объема жидкости и формирования мочи.

Разность концентраций влияет на скорость диффузии через стенку капилляра. Скорость диффузии вещества через любую мембрану пропорциональна *разности концентраций данного вещества* по обе стороны мембраны. Значит, чем больше разность концентраций данного вещества по обе стороны мембраны, тем интенсивнее движение вещества через мембрану преимущественно в одном направлении. Так, например, концентрация кислорода в крови, протекающей по капиллярам, обычно выше, чем в тканевой жидкости, поэтому большое количество кислорода движется из крови в ткани. И наоборот, концентрация углекислого газа в тканях выше, чем в крови, поэтому избыток углекислого газа движется в кровь, и таким образом удаляется из тканей.

Скорость диффузии важнейших веществ через стенку капилляра настолько велика, что небольшой разницы в концентрации достаточно для адекватного обмена между плазмой и тканевой жидкостью. Например, концентрация ки-

слорода в тканевой жидкости у наружной поверхности капилляра лишь на несколько процентов отличается от его концентрации в плазме крови. Этой небольшой разницы достаточно, чтобы кислород переходил из крови в межклеточное пространство, удовлетворяя метаболические потребности тканей, которые в условиях активной деятельности организма составляют несколько литров кислорода за минуту.

Интерстиций и интерстициальная жидкость

Примерно 1/6 общего объема тела приходится на межклеточные пространства. Они имеют общее название «*интерстиции*». Жидкость, заполняющую это пространство, называют *интерстициальной* (*тканевой*) *жидкостью*.

Структура интерстициального пространства показана на рис. 16–4. Оно содержит плотные компоненты: (1) *пучки коллагеновых волокон*; (2) *филаменты протеингликана*. Пучки коллагеновых волокон имеют большую длину. Они являются особо прочными и обеспечивают значительную часть упругости тканей. Филаменты протеингликана представляют собой очень тонкие свернутые или перекрученные молекулы, состоящие на 98% из *гиалуроновой кислоты* и на 2% из белка. Эти молекулы настолько тонкие, что никогда не видны в световой микроскоп и с трудом определяются даже при электронной микроскопии. Тем не менее, они формируют плотную мелкоячеистую сеть, похожую на войлок.

Гель в интерстициальном пространстве. Жидкость интерстициального пространства образуется путем фильтрации и диффузии из просвета капилляров. Она содержит все компоненты плазмы, кроме белков, поскольку белки в основном не могут выходить из капилляров. Интерстициальная жидкость задерживается главным образом в микроскопических пространствах между молекулами протеингликана. Совокупность этих молекул и жидкости, захваченной ими, имеет свойства *геля*, и поэтому ее называют *тканевым гелем*.

Из-за большого количества молекул *протеингликана жидкость с трудом протекает* через тканевой гель. Вместо этого она диффундирует через гель. Это означает, что жидкость благодаря тепловому движению перемещается из одной точки в другую буквально молекула за молекулой, а не течет общим потоком, в котором участвует сразу большое количество молекул.

Скорость диффузии через гель составляет 95–99% скорости диффузии в свободной жидкости. Поскольку расстояние между капиллярами и клетками тканей очень короткое, диффузия обеспечивает быстрый транспорт не только

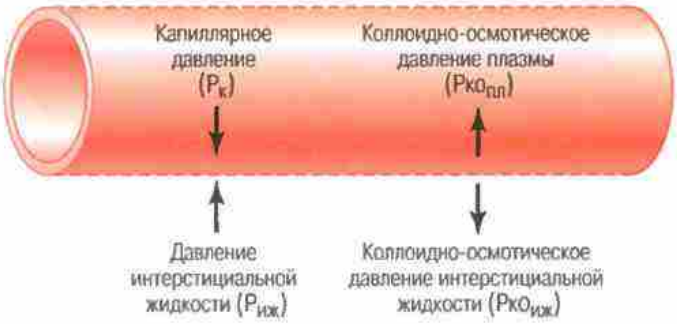


Рис. 16–5

Капиллярное давление жидкости и коллоидно-осмотическое давление — силы, вызывающие движение жидкости через стенку капилляра в разных направлениях

воды, но также электролитов, низкомолекулярных питательных веществ, метаболитов, углекислого газа и др.

Свободная жидкость в интерстиции. Несмотря на то, что почти вся жидкость в интерстиции захвачена тканевым гелем, существуют отдельные маленькие *ручейки свободной жидкости* и *везикулы, содержащие свободную жидкость*. Эта жидкость не связана с молекулами протеингликана и поэтому течет свободно. Если в циркулирующую кровь ввести краску, можно видеть, как она протекает в интерстиции маленькими ручейками, чаще всего вдоль коллагеновых волокон или клеточных мембран.

Количество свободной жидкости в тканях обычно невелико — не более 1%. И наоборот, когда в тканях развивается *отек, количество везикул и потоков свободной жидкости значительно увеличивается*. В этом случае более половины объема жидкости в тканях представляет собой свободно текущую жидкость, не связанную с протеингликанами.

Фильтрация жидкости через стенку капилляра зависит от гидростатического и коллоидно-осмотического давления, а также от коэффициента фильтрации

Гидростатическое давление в капиллярах способствует выходу воды и растворенных в ней веществ через стенку капилляров в интерстициальное пространство. И наоборот, осмотическое давление, создаваемое белками плазмы (так называемое *коллоидно-осмотическое*, или *окотическое, давление*) способствует движению жидкости из интерстициального пространства в кровь. Другими словами, коллоидно-осмотическое давление белков предотвращает умень-

шение объема внутрисосудистой жидкости, т.к. препятствует выходу ее в интерстициальное пространство.

Особое значение имеет *лимфатическая система*, которая возвращает в кровоток небольшое количество жидкости и белков, которые попали из крови в интерстиций. Далее в этой главе мы обсудим механизмы, которые контролируют как процесс фильтрации в капиллярах, так и лимфоотток, и таким образом регулируют соотношение объема плазмы и объема интерстициальной жидкости.

Четыре основных фактора определяют движение жидкости через стенку капилляра – гидростатические и коллоидно-осмотические силы. На рис. 16–5 показано действие четырех основных сил, которые определяют, будет ли жидкость переходить из крови в интерстиций или, наоборот, из интерстиция в кровь. Эти силы назвали *силами Старлинга* в честь физиолога, который первым подчеркнул их важное значение.

1. *Давление в капиллярах* ($P_К$), которое способствует *выходу* жидкости из капилляров в межклеточное пространство.
2. *Давление интерстициальной жидкости* ($P_{ИЖ}$), которое способствует *входу* жидкости в капилляр, если оно положительное, и *выходу* жидкости из капилляра, если оно отрицательное.
3. *Коллоидно-осмотическое давление плазмы* в капилляре ($Р_{КОПЛ}$), которое способствует *входу* жидкости в капилляр.
4. *Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости* ($Р_{КОИЖ}$), которое способствует выходу жидкости из капилляров в межклеточное пространство.

Если сумма этих сил, создающих *фильтрационное давление*, положительная, то происходит *фильтрация жидкости* через стенку капилляров. Если сумма сил Старлинга отрицательная, то происходит *реабсорбция жидкости* из интерстициального пространства в капилляры. Величину фильтрационного давления ($P_Ф$) рассчитывают следующим образом:

$$P_Ф = P_К - P_{ИЖ} - Р_{КОПЛ} + Р_{КОИЖ}.$$

Как будет сказано далее, фильтрационное давление в нормальных условиях имеет небольшую положительную величину, поэтому в большинстве органов происходит фильтрация жидкости через стенку капилляров в интерстициальное пространство. Кроме того, скорость фильтрации в тканях зависит от количества и размеров пор в стенке капилляров, а также от количества действующих капилляров. Все перечисленные факторы учитываются в виде *коэффициента фильтрации* ($K_Ф$). Коэффициент фильтрации определяет способность капиллярной стенки фильтровать жидкость при

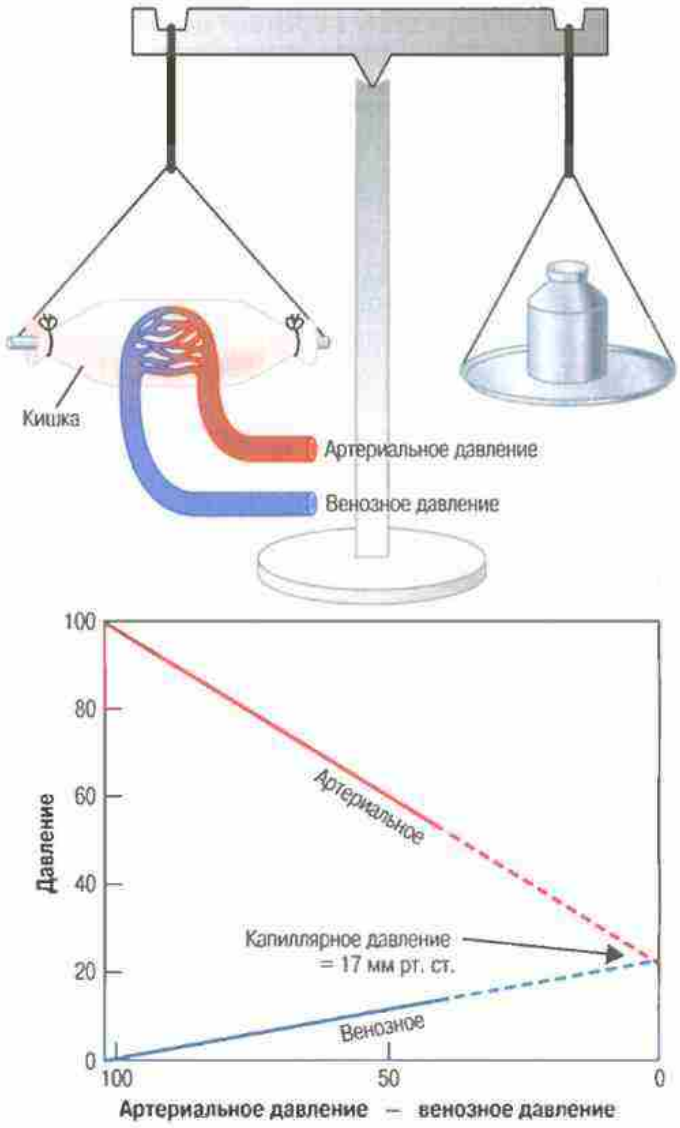


Рис. 16–6

Изогравиметрический метод измерения капиллярного давления

данной величине фильтрационного давления и выражается обычно в мл/мин на 1 мм рт. ст. фильтрационного давления.

Скорость фильтрации жидкости в капиллярах рассчитывают следующим образом:

$$\text{Фильтрация} = K_Ф \times P_Ф.$$

В следующем разделе мы подробно обсудим каждый из факторов, влияющих на скорость фильтрации.

Гидростатическое давление в капиллярах

Существуют два метода, позволяющих оценить величину гидростатического давления в капиллярах: (1) *прямое канюлирование капилляра* с помощью *микропипетки*, которое определяет среднее давление в капиллярах как 25 мм рт. ст.; (2) *непрямое функциональное измерение давле-*

ния, которое определяет среднее давление в капиллярах как 17 мм рт. ст.

Измерение давления в капиллярах методом микроканюлирования. Для измерения давления в капиллярах путем канюлирования стеклянную микропипетку вводят непосредственно в капилляр. Давление измеряют с помощью специальной микроманометрической системы. Таким методом было измерено капиллярное давление в некоторых тканях животных, а также в крупных капиллярных петлях ногтевого ложа человека. Эти измерения показали, что в артериальном конце капилляров давление крови равно 30–40 мм рт. ст., в венозном конце капилляров — 10–15 мм рт. ст., а в средней части капилляров — около 25 мм рт. ст.

Изогравиметрический метод непрямого измерения функционального давления в капиллярах. Рис. 16–6 демонстрирует *изогравиметрический* метод непрямого измерения капиллярного давления. На рисунке показан фрагмент кишечника, закрепленный в специальном устройстве и подвешенный к одному плечу аптекарских весов. Кровеносные сосуды кишечной стенки перфузируются кровью. Когда артериальное давление снижается, снижается и давление в капиллярах. Это приводит к абсорбции жидкости из кишечной стенки в кровь — и вес кишки уменьшается. В связи с этим немедленно происходит смещение чаши весов. Чтобы предотвратить уменьшение веса кишки, венозное давление повышают на величину, достаточную, чтобы преодолеть действие сниженного артериального давления (т.е. уравновесить чаши весов). Другими словами, давление в капиллярах поддерживается на постоянном уровне за счет одновременного (1) уменьшения артериального давления и (2) повышения венозного давления.

На графике в нижней части рисунка видно, что изменения артериального и венозного давления устранили всякое изменение веса перфузируемого органа. График артериального давления совпал с графиком венозного давления на уровне 17 мм рт. ст. Следовательно, давление в капиллярах также остается на этом уровне, иначе будет происходить или фильтрация, или абсорбция жидкости. Так, в соответствии с принципом «качелей» измеренное функциональное давление в капиллярах равно примерно 17 мм рт. ст.

Почему функциональное давление в капиллярах ниже величины давления, измеренного методом микроканюлирования? Очевидно, что два вышеупомянутых метода не дают одинакового результата измерения капиллярного давления. Однако изогравиметрический метод определяет величину капиллярного давления, которая в точности уравновешивает все силы, вызывающие вход жидкости в капилляр или выход жидкости из капилляра. Поскольку такое равновесие сил является нормальным состоянием, среднее функциональное давление в капиллярах должно быть ближе всего к величине, измеренной изогравиметрическим методом, т.е. около 17 мм рт. ст.

Легко объяснить, почему метод канюлирования капилляров дал более высокие результаты. Дело в том, что эти измерения проводили в капиллярах, артериальный конец которых открыт, и кровь активно протекает через капиллярное русло. Однако из прежних рассуждений о вазомоции мы знаем, что в норме бóльшую часть вазомоторного цикла метартериолы и прекапиллярные сфинктеры закрыты. Когда они закрыты, капиллярное давление должно быть почти равным давлению в венозном конце капилляров, т.е. около 10 мм рт. ст. Таким образом, бóльшую часть времени *функциональное среднее давление* в капиллярах ближе к уровню венозного, чем к уровню артериального конца капилляра.

Существуют еще две причины того, что функциональное капиллярное давление оказывается ниже, чем давление, измеренное методом микроканюлирования. Во-первых, гораздо больше капилляров находятся вблизи венул, и меньше — вблизи артериол. Во-вторых, проницаемость закрытых («венозных») капилляров в несколько раз больше, чем проницаемость открытых («артериальных») капилляров. Оба эти обстоятельства приводят к существенному понижению функционального давления капилляров.

Гидростатическое давление интерстициальной жидкости

Существуют несколько методов измерения давления интерстициальной жидкости, которые также дают разные результаты. Однако все они показывают, что давление в интерстиции на несколько миллиметров ртутного столба меньше атмосферного давления. Это позволяет говорить об *отрицательном давлении интерстициальной жидкости.*

Измерение давления интерстициальной жидкости с помощью микропипетки. Такой же тип микропипетки, который применяется для измерения капиллярного давления, можно использовать для измерения давления интерстициальной жидкости. Кончик микропипетки имеет диаметр около 1 мкм, однако это, по меньшей мере, в 20 раз больше, чем размеры промежутков между молекулами протеингликанов в интерстиции. Следовательно, давление может быть измерено в довольно крупной ячейке интерстиция, содержащей свободную жидкость.

Первые измерения с применением микропипетки показали, что давление в интерстиции имеет величину от –1 до +2 мм рт. ст., т.е. слег-

ка положительное. Однако по мере усовершенствования метода и накопления опыта исследований оказалось, что в таких довольно рыхлых тканях, как кожа, давление в среднем равно –2 мм рт. ст., что несколько меньше атмосферного давления.

Измерение давления свободной интерстициальной жидкости с помощью вживленной перфорированной полой капсулы. Давление свободной жидкости в интерстициальном пространстве рыхлой подкожной ткани, измеренное с помощью капсулы диаметром 2 см, оказалось равным –6 мм рт. ст. Однако применение капсул меньшего диаметра показало, что в этом случае величина интерстициального давления не слишком отличается от результата –2 мм рт. ст., полученного с использованием микропипетки (рис. 16–7).

Измерение давления свободной интерстициальной жидкости с помощью хлопчатобумажного фитилька. Еще один метод измерения заключается во введении в ткани небольшой тефлоновой трубочки, в просвете которой находятся примерно 8 хлопчатобумажных нитей. Этот хлопчатобумажный фитилек непосредственно контактирует с тканевой жидкостью и передает давление интерстициальной жидкости в тефлоновую трубочку, которое затем измеряют обычным манометрическим методом. Исследования с применением этой методики показали, что в рыхлой подкожной ткани интерстициальное давление имеет величину от –1 до –3 мм рт. ст., т.е. является отрицательным.

Давление интерстициальной жидкости в плотных тканях

Некоторые ткани организма со всех сторон плотно окружены компактными структурами. Например, головной мозг помещен в черепную коробку; почки заключены в прочную фиброзную капсулу; скелетные мышцы разделены фиброзными фасциями; ткани глазного яблока окружены плотной склерой. В большинстве таких тканей давление интерстициальной жидкости, измеренное различными методами, оказывается положительным. Однако во всех случаях интерстициальное давление оказывается все же меньше, чем давление среды, окружающей ткани внутри капсулы или костной полости. Например, давление цереброспинальной жидкости у животного, лежащего на боку, в среднем равно +10 мм рт. ст., в то время как *давление интерстициальной жидкости в тканях головного мозга* составляет от +4 до +6 мм рт. ст. В почках давление под капсулой, окружающей почку, равно примерно +13 мм рт. ст., в то время как *давление интерстициальной жидкости в тканях почки* — в среднем +6 мм рт. ст.

Действительно ли давление интерстициальной жидкости в рыхлых тканях ниже атмосферного?

Представление о том, что давление интерстициальной жидкости во многих, если не во всех, тканях организма ниже атмосферного, возникло на основе клинических наблюдений, которые невозможно было объяснить, исходя из прежних представлений о том, что интерстициальное давление всегда положительное. К таким наблюдениям относятся следующие.

1. Когда кожный лоскут помещают на вогнутую поверхность тела (например, в области глазницы после удаления глазного яблока), прежде чем кожа приживется на месте повреждения, под ней начинает накапливаться жидкость; кожный лоскут укорачивается, возникает опасность удаления его из глазной впадины. В дальнейшем отрицательное давление под кожным лоскутом способствует абсорбции жидкости и буквально присасывает его к вогнутой поверхности глазницы.
2. Для введения больших объемов жидкости в рыхлые подкожные ткани, например в пространство под нижним веком («мешки» под глазами), подмышечную впадину или в область мошонки, требуется незначительное положительное давление величиной менее 1 мм рт. ст. Подсчитано также, что объем жидкости в этих пространствах может увеличиться в 100 раз по сравнению с нормой, если положительное давление возрастет только до 2 мм рт. ст. Известно, что в этих рыхлых тканях отсутствуют прочные волокна, способные предотвратить накопление больших объемов жидкости. Следовательно, должны быть другие механизмы, например отрицательное давление в интерстициальном пространстве, чтобы препятствовать накоплению воды в рыхлых тканях.
3. В большинстве естественных полостей организма, где свободная жидкость находится в динамическом равновесии с интерстициальной жидкостью окружающих тканей, измеренное давление имеет отрицательную величину. Например:

Плевральное пространство	–8 мм рт. ст.
Синовиальное пространство суставов	от –4 до –6 мм рт. ст.
Эпидуральное пространство	от –4 до –6 мм рт. ст.

4. Для регистрации динамических изменений величины интерстициального давления используют имплантированные капсулы. Полученные при измерении данные почти полностью совпадают с расчетными данными во всех случаях, когда: (1) происходит увеличение или уменьшение артериального давления; (2) вводится жидкость в окружающие ткани; (3) вводится в кровь коллоидно-осмотический агент в высокой концентрации, способный абсорбировать тканевую жидкость. Маловероятно, чтобы происходило такое

совпадение данных, если давление в капсуле не отражает истинное интерстициальное давление.

Средняя величина отрицательного интерстициального давления в рыхлых подкожных тканях. Несмотря на то, что разные методы измерения дают несколько разные результаты, общее мнение большинства физиологов сводится к тому, что истинное давление интерстициальной жидкости в *рыхлых* подкожных тканях ниже атмосферного и в среднем составляет –3 мм рт. ст.

Насосная функция лимфатической системы является основной причиной отрицательного давления в интерстиции

Лимфатическая система подробно обсуждается в этой главе далее, однако сейчас необходимо понять, что именно эта система играет основную роль в создании отрицательного давления интерстициальной жидкости. Лимфатическая система является тем «дворником», который удаляет избыток воды и белковых молекул, продукты разрушения клеток и другие частицы из межклеточных пространств. Обычно когда жидкость поступает в терминальные лимфатические капилляры, стенка лимфатических сосудов в течение нескольких секунд автоматически сокращается и перекачивает лимфу в систему кровообращения. Благодаря этому создается отрицательное давление, которое может быть измерено в жидкости интерстициального пространства.

Коллоидно-осмотическое давление плазмы

Белки плазмы создают коллоидно-осмотическое давление. В главе 4 дана основная характеристика осмотического давления. Там подчеркивалось, что только те молекулы и ионы, которые не проходят через поры полупроницаемых мембран, участвуют в создании осмотического давления. Поскольку белки являются растворенными в плазме и тканевой жидкости компонентами, которые не проходят через поры капиллярной стенки, именно они ответственны за величину осмотического давления по обе стороны стенки капилляров. Чтобы отличать осмотическое давление, которое существует по обе стороны клеточной мембраны, от осмотического давления, которое существует по обе стороны стенки капилляра, последнее стали называть *коллоидно-осмотическим давлением*, или *онкотическим давлением*. Термин «*коллоидно-осмотическое давление*» исторически возник из представления о том, что раствор белков является коллоидным раствором, хотя в действительности он является истинным молекулярным раствором.

Нормальная величина коллоидно-осмотического давления. Коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление плазмы крови здорового человека в среднем равно 28 мм рт. ст. Из них 19 мм рт. ст. создается молекулами растворенных белков, а 9 мм рт. ст. — благодаря *эффекту Доннана* за счет осмотического давления натрия, калия и других катионов, связанных с белками плазмы.

Влияние различных белков плазмы на коллоидно-осмотическое давление. Белки плазмы представляют собой смесь, содержащую альбумины (молекулярная масса которых составляет в среднем 69000), глобулины (молекулярная масса 140000), фибриноген (молекулярная масса 400000). Таким образом, 1 г глобулина содержит только половину числа молекул, которые составляют 1 г альбумина, а 1 г фибриногена содержит всего 1/6 числа молекул, составляющих 1 г альбумина. Величина осмотического давления зависит от *числа молекул*, растворенных в жидкости, а не от их массы (см. главу 4). Далее в таблице приведены как концентрации разных белков в плазме крови (г/дл), так и вклад белка каждого типа в общее коллоидно-осмотическое давление плазмы ($Рко_{пл}$).

	г/дл	$Рко_{пл}$ (мм рт. ст.)
Альбумин	4,5	21,8
Глобулины	2,5	6,0
Фибриноген	0,3	0,2
ИТОГО	7,3	28,0

Из таблицы видно, что около 80% общего коллоидно-осмотического давления плазмы создается альбуминами, 20% — глобулинами и ничтожно малая часть — фибриногеном. Таким образом, для поддержания динамического равновесия между жидкостью в капиллярах и тканях наиболее важное значение имеют альбумины.

Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости

Обычно размеры пор капиллярной стенки меньше, чем размеры белковых молекул, однако это справедливо не для всех пор, поэтому небольшое количество белков плазмы может проходить через стенку капилляра в интерстициальное пространство.

Общее содержание белков в 12 л интерстициальной жидкости организма немного больше, чем общее количество белков плазмы, но поскольку этот объем в 4 раза больше объема плазмы, концентрация белков интерстициальной жидкости составляет только 40% концентрации белков плазмы, т.е. примерно 3 г/дл. Легко рассчитать, что эта концентрация белков соответствует коллоидно-осмотическому (онкотическому) давлению 8 мм рт. ст.

Обмен жидкости через стенку капилляра

Теперь, когда известны основные факторы, обеспечивающие движение жидкости через стенку капилляра, выясним, каким образом поддерживается нормальное распределение объемов жидкости между плазмой крови и интерстицием.

В среднем давление крови в артериальном конце капилляра на 15–25 мм рт. ст. выше, чем в венозном конце. Благодаря этой разнице жидкость в артериальном конце из капилляра фильтруется, а в венозном конце реабсорбируется обратно в капилляр. Таким образом, небольшое количество жидкости действительно «течет» через ткани из артериального конца капилляров к венозному концу капилляров. Далее представлена динамика этого процесса.

Анализ сил, вызывающих фильтрацию в артериальном конце капилляра. Средняя величина сил, действующих в *артериальном конце капилляра* и вызывающих движение жидкости через стенку капилляра, следующая.

	мм рт. ст.
Силы, способствующие выходу жидкости из капилляра	
Капиллярное давление (артериальный конец капилляра)	30
Отрицательное давление интерстициальной жидкости	3
Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости	8
ИТОГО	41
Силы, способствующие входу жидкости в капилляр	
Коллоидно-осмотическое давление плазмы	28
ИТОГО	28
Суммарный эффект	
Силы, способствующие выходу жидкости из капилляра	41
Силы, способствующие входу жидкости в капилляр	28
СИЛЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ФИЛЬТРАЦИЮ (В АРТЕРИАЛЬНОМ КОНЦЕ КАПИЛЛЯРА)	13

Таким образом, за счет сил, действующих в артериальном конце капилляра, создается эффективное *фильтрационное давление* величиной 13 мм рт. ст., которое обеспечивает выход жидкости через капиллярные поры в интерстиций. За время протекания крови через капилляры примерно 1/200 часть плазмы фильтруется из артериального конца капилляров в интерстициальное пространство.

Анализ сил, вызывающих реабсорбцию в венозном конце капилляра. Низкое давление крови в венозном конце капилляра меняет соотношение сил в пользу реабсорбции, что видно из следующей таблицы.

	мм рт. ст.
Силы, способствующие входу жидкости в капилляр	
Коллоидно-осмотическое давление плазмы	28
ИТОГО	28
Силы, способствующие выходу жидкости из капилляра	
Капиллярное давление (венозный конец капилляра)	10
Отрицательное давление интерстициальной жидкости	3
Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости	8
ИТОГО	21
Суммарный эффект	
Силы, способствующие входу жидкости в капилляр	28
Силы, способствующие выходу жидкости из капилляра	21
СИЛЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ РЕАБСОРБЦИЮ (В ВЕНОЗНОМ КОНЦЕ КАПИЛЛЯРА)	7

Таким образом, сила, вызывающая движение жидкости в капилляр (28 мм рт. ст.), оказывается больше, чем сила, противодействующая реабсорбции (21 мм рт. ст.). Разница в 7 мм рт. ст. представляет собой так называемое эффективное *реабсорбционное давление*, действующее в венозном конце капилляра. Реабсорбционное давление заметно ниже, чем фильтрационное давление. Однако следует помнить, что закрытых («венозных») капилляров гораздо больше и проницаемость их выше, чем открытых («артериальных») капилляров, поэтому меньшего реабсорбционного давления оказывается достаточно, чтобы обеспечить движение жидкости обратно в капиллярное русло.

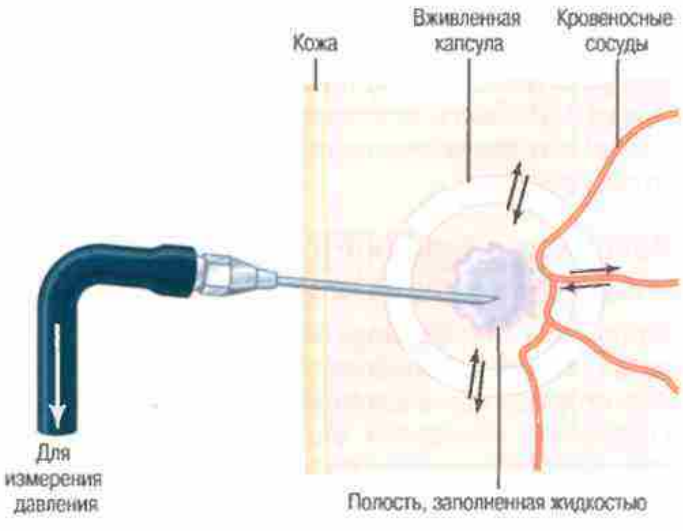


Рис. 16–7

Измерение давления интерстициальной жидкости с помощью перфорированной капсулы

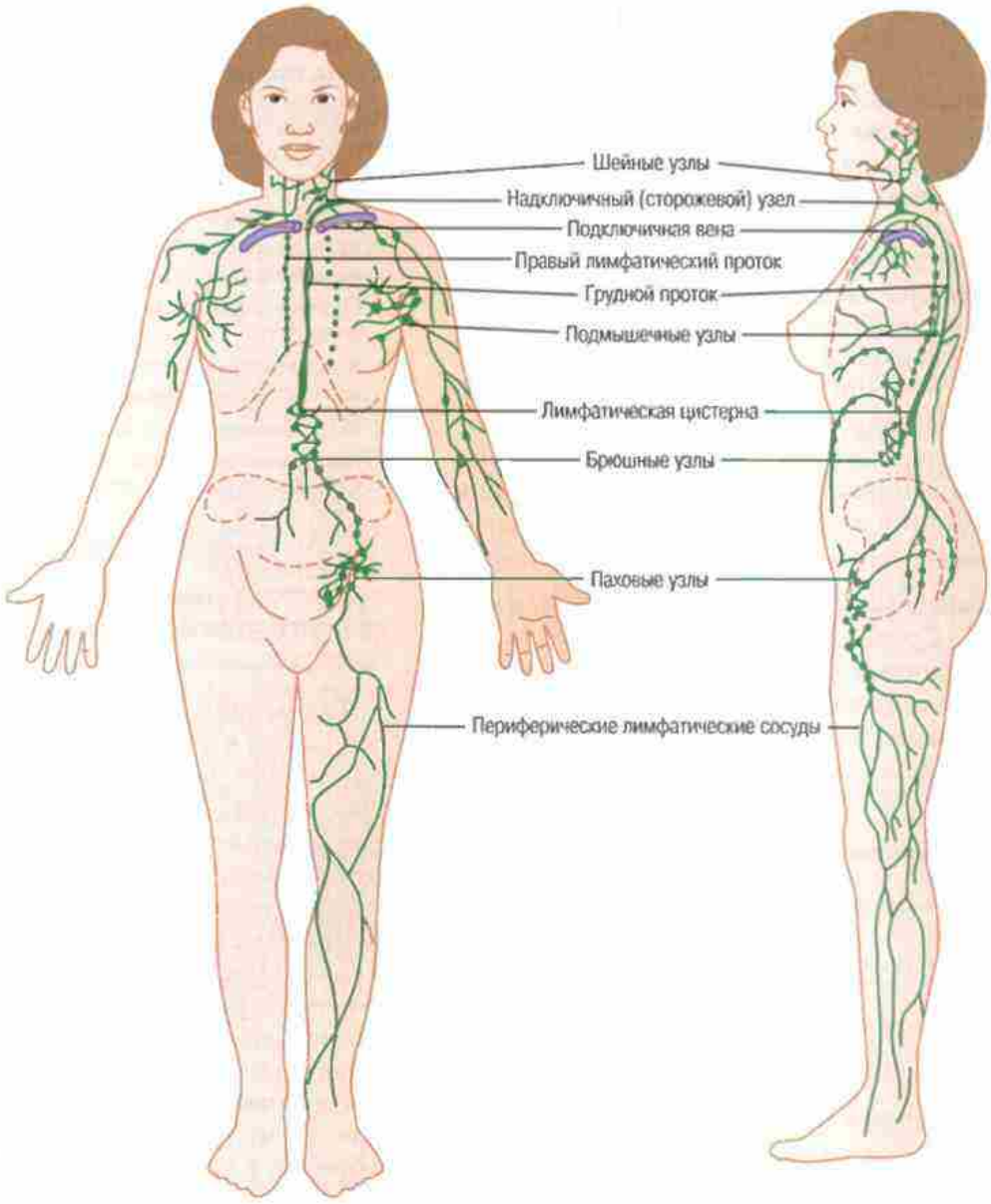


Рис. 16–8

Лимфатическая система

В венозном конце капилляров реабсорбируется примерно 9/10 объема жидкости, которая профильтровалась в артериальном конце. Оставшаяся 1/10 часть оттекает по лимфатическим сосудам и также возвращается в циркулирующую кровь.

Равновесие Старлинга для обмена жидкости в капиллярах

Старлинг (E.H. Starling) более 100 лет назад показал, что в нормальных условиях жидкость по обе стороны капиллярной стенки находится в состоянии, близком к равновесному. Это значит, что количество жидкости, которое фильтруется в артериальном конце капилляра, почти полностью соответствует количеству жидкости, которое затем возвращается в кровоток путем реабсорбции. Небольшое несоответствие объясняется тем, что некий объем жидкости

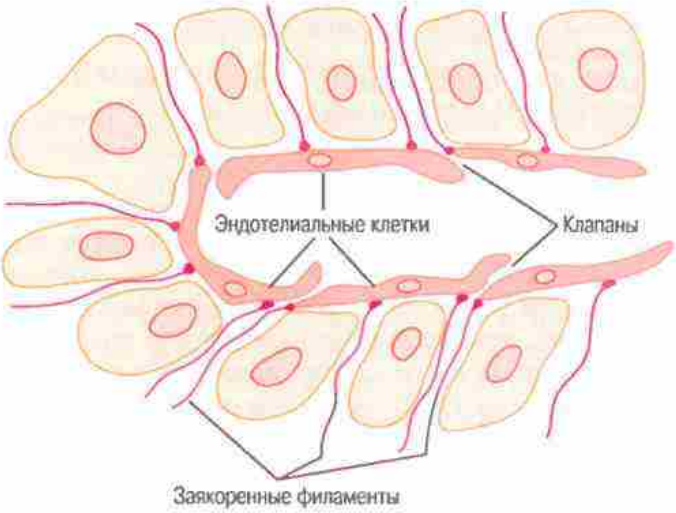


Рис. 16–9

Специальные структуры лимфатических капилляров, благодаря которым высокомолекулярные вещества поступают в лимфу

возвращается в кровоток по лимфатическим сосудам.

Далее приведена таблица, которая демонстрирует принцип равновесия Старлинга. В этой таблице для расчета используют *среднее функциональное капиллярное давление*, величина которого по всей длине капилляра равна 17,3 мм рт. ст.

	мм рт. ст.
Среднее значение сил, способствующих выходу жидкости из капилляра	
Среднее капиллярное давление	17,3
Отрицательное давление интерстициальной жидкости	3,0
Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости	8,0
ИТОГО	28,3
Среднее значение сил, способствующих входу жидкости в капилляр	
Коллоидно-осмотическое давление плазмы	28
ИТОГО	28
Суммарный эффект действия средних сил	
Силы, способствующие выходу жидкости из капилляра	28,3
Силы, способствующие входу жидкости в капилляр	28
СИЛЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ВЫХОД ЖИДКОСТИ ИЗ КАПИЛЛЯРА (ЭФФЕКТИВНУЮ ФИЛЬТРАЦИЮ)	0,3

Итак, для всей капиллярной системы кровообращения мы обнаруживаем состояние почти полного равновесия между силами, обеспечивающими выход жидкости (28,3 мм рт. ст.), и силами, обеспечивающими вход жидкости в капилляры (28,0 мм рт. ст.). Небольшое несоответствие сил, составляющее 0,3 мм рт. ст., приводит к более интенсивной фильтрации жидкости в интерстициальное пространство по сравнению с реабсорбцией. Легкий избыток фильтрации, называемый *эффективной фильтрацией*, в норме составляет всего 2 мл/мин *для целого организма*. Этот небольшой объем жидкости возвращается в кровоток по лимфатическим сосудам.

Коэффициент фильтрации. В приведенном ранее примере небольшое несоответствие сил, вызывающих движение жидкости через стенку капилляров, равное 0,3 мм рт. ст., вызывает избыточную фильтрацию, составляющую 2 мл/мин для целого организма. Рассчитав этот показатель на 1 мм рт. ст., получим так называемый *коэффициент фильтрации*, который равен 6,67 мл/мин на 1 мм рт. ст. Это показатель скорости *эффективной фильтрации* для целого организма.

Коэффициент фильтрации можно также рассчитать для отдельных органов и тканей, выразив его в миллилитрах фильтрата за минуту на миллиметр ртутного столба, приходящегося на 100 г ткани. Так, коэффициент фильтрации в среднем равен 0,01 мл/мин/мм рт. ст./100 г ткани. Поскольку существуют огромные различия в проницаемости капиллярных сосудов, этот коэффициент варьирует более чем в 100 раз для разных тканей организма. Коэффициент фильтрации очень низок в тканях головного мозга и в мышечной ткани, несколько выше — в подкожных тканях, довольно высокий — в кишечнике и чрезвычайно высок — в печени и почечных клубочках, где капиллярные поры или имеются в огромном количестве, или широко открыты. Кроме того, широко варьирует и проницаемость капиллярной стенки для белков. Так, концентрация белков в интерстициальной жидкости мышечной ткани составляет около 1,5 г/дл, в подкожной ткани — 2 г/дл, в кишечнике — 4 г/дл, а в печени — 6 г/дл.

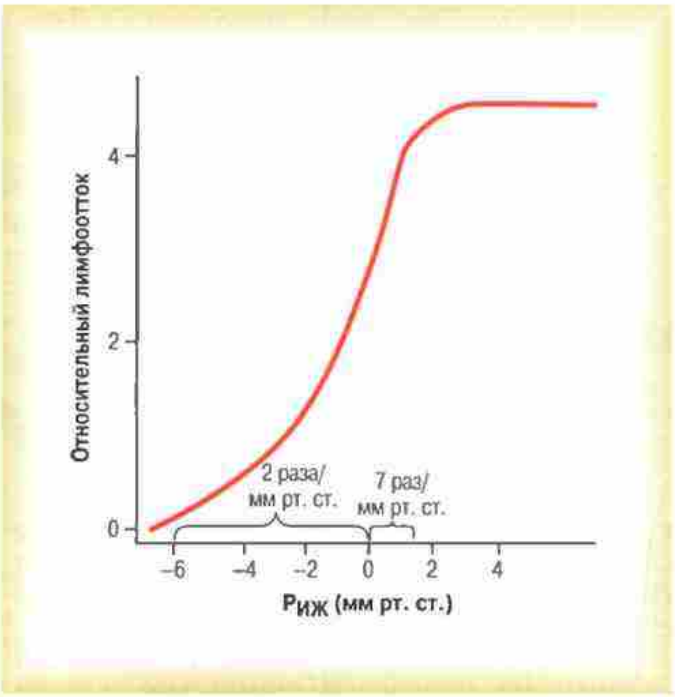


Рис. 16–10

Взаимосвязь между давлением интерстициальной жидкости и лимфооттоком в нижней конечности собаки. Обратите внимание, что лимфоотток достигает максимальной величины, когда давление интерстициальной жидкости (Риж) становится выше атмосферного давления (0 мм рт. ст.) (предоставлено Harry Gibson и Aubrey Taylor)

Нарушение равновесия сил, действующих на стенку капилляра

Если среднее давление в капиллярах растет выше 17 мм рт. ст., сила, способствующая фильтрации жидкости в межклеточное пространство, также растет. Так, увеличение среднего капиллярного давления на 20 мм рт. ст. приводит к преобладанию фильтрационных сил над силами реабсорции с 0,3 до 20,3 мм рт. ст. В результате эффективная фильтрация жидкости в интерстициальное пространство увеличивается в 68 раз. Такая избыточная фильтрация жидкости требует увеличения лимфооттока в 68 раз, а это

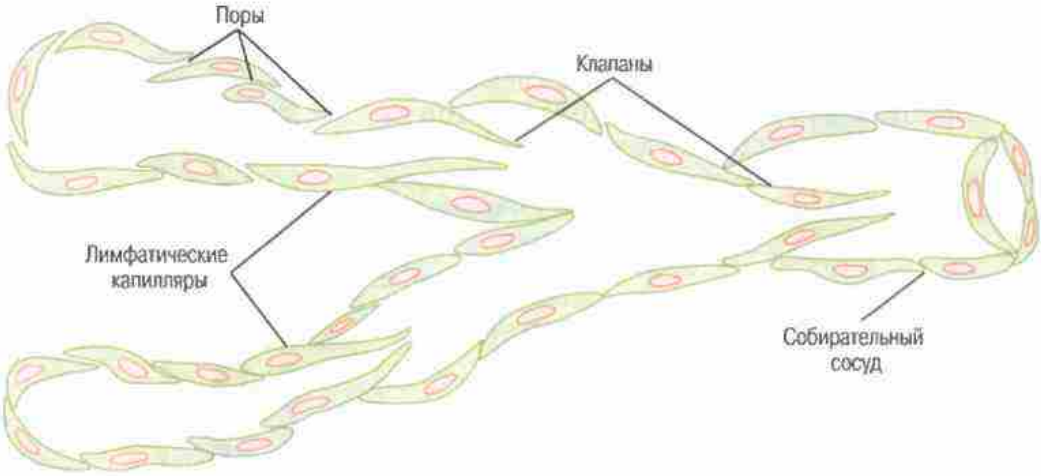


Рис. 16–11

Строение лимфатических капилляров и собирательных лимфатических сосудов (показаны клапаны)

в 2–5 раз превышает возможности лимфатической системы. Следовательно, жидкость начинает накапливаться в интерстициальном пространстве и развивается отек.

И наоборот, если давление в капиллярах падает, реабсорбция жидкости в капилляры начинает преобладать над фильтрацией жидкости из капилляров. В результате объем крови в сосудах увеличивается за счет уменьшения объема интерстициальной жидкости. Различные варианты нарушения распределения объемов жидкости и развитие отеков разного типа подробно обсуждаются в главе 25.

Лимфатическая система

Лимфатическая система представляет собой дополнительный путь, по которому жидкость из интерстициального пространства поступает в кровь. Следует особо отметить, что только лимфатическая система способна выводить из тканевых пространств белки и другие высокомолекулярные вещества, которые не могут реабсорбироваться непосредственно в кровеносные капилляры. Возвращение белков в кровь из интерстициального пространства является важнейшей функцией, при нарушении которой человек может умереть через 24 ч.

Лимфатические сосуды организма

Почти все ткани организма имеют специальную систему лимфатических сосудов, которые отводят избыток жидкости непосредственно из интерстициального пространства. Исключением являются наружные слои кожи, центральная нервная система, эндомизиум мышц и кости. Однако даже в этих тканях имеются мельчайшие интерстициальные канальцы, называемые прелимфатическими, по которым интерстициальная жидкость оттекает либо в лимфатическую систему, либо (из тканей головного мозга) в цереброспинальную жидкость, а затем непосредственно в кровь. Необходимо отметить, что лимфатические сосуды нижних конечностей и нижней части туловища формируют общий грудной проток, который затем впадает в венозную систему на уровне слияния левой внутренней яремной вены с левой подключичной веной, как показано на рис. 16–8.

Лимфа от левой половины головы, левой руки и части грудной клетки также поступает в грудной проток, а затем в венозную систему.

Лимфа от правой половины головы, правой руки и правой части грудной клетки оттекает в правый *лимфатический проток* (который существенно меньше, чем грудной проток). Правый лимфатический проток впадает в венозную систему на уровне слияния правой внутренней яремной вены с правой подключичной веной.

Концевые лимфатические капилляры и их проницаемость. Бóльшая часть жидкости, которая фильтруется из *артериального конца кровеносных капилляров*, протекает в межклеточном пространстве и затем реабсорбируется в *венозном конце кровеносных капилляров*. Однако примерно 1/10 часть фильтрата поступает в лимфатические капилляры и возвращается в кровь по лимфатическим сосудам. Общий объем лимфы, образующийся в организме, составляет не более 2–3 л в сутки.

Жидкость, которая возвращается в систему кровообращения по лимфатическим сосудам, имеет исключительно важное значение. Дело в том, что такие высокомолекулярные вещества, как белки, не могут абсорбироваться из тканей никаким другим способом. В то же время в лимфатические капилляры они поступают практически беспрепятственно. Причиной этого является специфическое строение лимфатических капилляров, показанное на рис. 16–9. На рисунке видно, что эндотелиальные клетки лимфатических капилляров прикреплены к окружающей соединительной ткани с помощью фиксированных, или *заякоренных, филаментов*. В месте контакта соседних эндотелиальных клеток их края перекрываются таким образом, что образуют своеобразные створки, способные свободно открываться внутрь лимфатического

капилляра и таким образом выполнять функцию миниатюрных клапанов. Интерстициальная жидкость вместе с находящимися в ней крупными частицами открывает клапаны и поступает прямо в лимфатический капилляр. Однако жидкость не может покинуть капилляр, т.к. обратный ток жидкости закрывает клапаны, плотно прижимая края клеток друг к другу. Таким образом, клапаны в лимфатической системе имеются как в мельчайших конечных капиллярах, так и в более крупных лимфатических сосудах на всем их протяжении до места впадения в венозную систему.

Образование лимфы

Лимфа образуется из интерстициальной жидкости, которая поступает в лимфатические капилляры. Следовательно, первоначально лимфа имеет такой же состав, что и интерстициальная жидкость.

Концентрация белков в интерстициальной жидкости большинства тканей составляет примерно 2 г/дл, поэтому концентрация белков в лимфе, оттекающей от этих тканей, соответствует этой величине. Лимфа, образующаяся в печени, имеет более высокую концентрацию белков — около 6 г/дл, а лимфа кишечника — от 3 до 4 г/дл. Поскольку 2/3 объема лимфы образуется именно в печени и кишечнике, концентрация белков в лимфе общего грудного протока достигает 3–5 г/дл.

Лимфатическая система является также одним из главных путей оттока питательных веществ, особенно жиров, которые всасываются в желудочно-кишечном тракте (см. главу 65). Действительно, после приема пищи с высоким содержанием жиров их концентрация в лимфе грудного протока увеличивается иногда до 1–2%.

И наконец, даже такие крупные частицы, как бактерии, проникают между эндотелиальными клетками лимфатических капилляров и таким путем попадают в лимфу. Во время прохождения лимфы через лимфатические узлы эти частицы практически полностью удаляются и разрушаются (см. главу 33).

Скорость движения лимфы

Через *грудной проток* человека в состоянии покоя лимфа протекает со скоростью около 100 мл/ч. Еще 20 мл лимфы поступает в систему кровообращения по другим лимфатическим сосудам. В целом объемная скорость движения лимфы составляет 120 мл/ч, или от 2 до 3 л в сутки.

Влияние интерстициального давления на движение лимфы. На рис. 16–10 показано влияние давления интерстициальной жидкости на ток лимфы, измеренный в нижней конечности собаки. Обратите внимание на очень низкий уровень лимфооттока при более отрицательном давлении интерстициальной жидкости по сравнению с нормой: –6 мм рт. ст. Затем по мере увеличения давления до 0 мм рт. ст. (атмосферное давление) отток лимфы увеличивается более чем в 20 раз. Итак, любые факторы, которые увеличивают давление интерстициальной жидкости, увеличивают также и отток лимфы, если лимфатические сосуды функционируют нормально. Такими факторами являются:

- увеличение давления в капиллярах;
- уменьшение коллоидно-осмотического давления плазмы;
- увеличение коллоидно-осмотического давления интерстициальной жидкости;
- увеличение проницаемости капилляров.

Все эти факторы приводят к сдвигу равновесия, вызывая выход жидкости из капилляров в интерстиций. При этом происходит увеличение объема интерстициальной жидкости, увеличение давления интерстициальной жидкости, а также увеличение лимфооттока.

На рис. 16–10 показано, что при увеличении давления интерстициальной жидкости до 1–2 мм рт. ст. (т.е. выше нулевого уровня) дальнейшее увеличение лимфооттока прекращается даже несмотря на продолжающийся рост давления. Дело в том, что увеличение давления интерстициальной жидкости вызывает не только поступление жидкости в лимфатические капилляры, но также и сдавление лимфатических сосудов, затрудняя отток лимфы. При высоком давлении эти два фактора почти полностью уравновешивают друг друга. Лимфатический ток при этом достигает максимальной величины, что отражается в виде плато в верхней части кривой на рис. 16–10.

Лимфатический насос увеличивает ток лимфы. Во всех лимфатических сосудах имеются клапаны. На рис. 16–11 показано типичное строение клапанов в собирательном лимфатическом сосуде, в котором открываются лимфатические капилляры.

Киносъемка лимфатических сосудов как у животных, так и у человека показала, что наполнение жидкостью и растяжение собирательных или более крупных лимфатических сосудов приводит к автоматическому сокращению гладкомышечной стенки сосудов. Более того, каждый сегмент лимфатического сосуда между последовательно расположенными клапанами действует как отдельный автоматический насос (помпа). Даже небольшое наполнение сегмента сосуда приводит к его сокращению, за счет этого жидкость, открывая клапаны, переходит в следующий сегмент сосуда. Наполнение следующего сегмента несколькими секундами позднее приводит к его сокращению — и процесс сокращения продолжается вдоль всех лимфатических сосудов, пока, наконец, лимфа не вольется

в кровеносную систему. В крупных лимфатических сосудах, таких как грудной проток, лимфатический насос может создавать давление до 50 и даже до 100 мм рт. ст.

Насосная функция, создаваемая периодическим сдавливанием лимфатических сосудов извне. В дополнение к периодическому сокращению стенок самих лимфатических сосудов внешние факторы, вызывающие периодическое сдавливание лимфатических сосудов, тоже способствуют насосной функции. Перечислим основные факторы в порядке их значимости:

- сокращение окружающих скелетных мышц;
- движение различных частей тела;
- пульсация артерий, расположенных вблизи лимфатических сосудов;
- периодическое сдавление тканей организма извне (например, массаж).

Лимфатический насос становится очень эффективным во время физических упражнений. Лимфооттток при этом может увеличиваться в 10–30 раз. И наоборот, в состоянии покоя и мышечного расслабления лимфооттток становится медленным, почти нулевым.

Насосная функция лимфатических капилляров. Концевые лимфатические капилляры также осуществляют насосную функцию в дополнение к насосной функции крупных лимфатических сосудов. Как объяснялось в данной главе ранее, стенка лимфатических капилляров прочно связана с клетками окружающих тканей с помощью заякоренных филаментов. Каждый раз, когда в тканях появляется избыток жидкости и начинается отек, филаменты растягивают стенку лимфатических капилляров, и жидкость поступает в концевые отделы капилляров через промежутки между эндотелиальными клетками. Затем, когда ткани сдавливаются внешними силами, давление в капиллярах увеличивается, приводя к плотному смыканию перекрывающихся краев эндотелиальных клеток, что похоже на закрытие клапанов. В результате лимфа из капилляров продвигается в собирательные лимфатические сосуды, вместо того чтобы возвращаться обратно в интерстиций через межклеточные промежутки.

Эндотелиальные клетки в лимфатических капиллярах также содержат несколько сократительных актомиозиновых филаментов. В тканях некоторых животных (например, в крыльях летучих мышей) такие филаменты обеспечивают ритмические сокращения лимфатических капилляров наряду с ритмическими сокращениями мелких кровеносных и более крупных лимфатических сосудов. Таким образом, вполне возможно, что лимфатические капилляры вносят свой вклад в общую насосную функцию лимфатической системы.

Общая характеристика факторов, определяющих лимфооттток. Все изложенное ранее позволяет сделать вывод, что движение лимфы определяют два главных фактора: (1) давление интерстициальной жидкости; (2) активность лимфатического насоса. Следовательно, можно сказать, что *скорость лимфооттока является результатом умножения величины интерстициального давления на активность лимфатического насоса.*

Роль лимфатической системы в регуляции содержания белков в интерстициальной жидкости, а также объема и давления интерстициальной жидкости

Итак, лимфатическая система функционирует как водосливный механизм, который возвращает в систему кровообращения избыток жидкости и белков из межклеточных пространств. Следовательно, лимфатическая система играет центральную роль в регуляции: (1) содержания белков в интерстициальной жидкости; (2) объема интерстициальной жидкости; (3) давления интерстициальной жидкости. Попытаемся объяснить, как взаимодействуют эти факторы.

Во-первых, вспомним, что небольшое количество белков постоянно проникает через стенку кровеносных капилляров в интерстиций. Это незначительное количество белков не может вернуться в кровь в венозном конце капилляров и накапливается в интерстициальной жидкости. Накопление белков, в свою очередь, приводит к повышению коллоидно-осмотического давления интерстициальной жидкости.

Во-вторых, увеличение коллоидно-осмотического давления интерстициальной жидкости сдвигает равновесие сил, действующих на стенку кровеносного капилляра, в пользу фильтрации жидкости из плазмы в интерстиций. Следовательно, благодаря осмотическому действию белков жидкость перемещается в интерстициальное пространство и вызывает увеличение объема и давления интерстициальной жидкости.

В-третьих, увеличение давления интерстициальной жидкости существенно увеличивает скорость образования и движения лимфы. Это приводит к удалению избыточного объема интерстициальной жидкости и белков, накопившихся в интерстициальном пространстве.

Поскольку повышение концентрации белков приводит к увеличению объема и давления интерстициальной жидкости, возвращение избытка белков и жидкости в кровоток с участием лимфатической системы становится достаточным, чтобы уравновесить скорость поступления этих веществ из кровеносных капилляров в интерстиций. Таким образом, количественные показатели всех действующих факторов приходят

в состояние устойчивого равновесия. Они остаются в устойчивом, сбалансированном состоянии, пока что-нибудь не приведет к новому изменению скорости выхода белков и жидкости из кровеносных капилляров.

Значение отрицательного давления интерстициальной жидкости как фактора, удерживающего ткани организма в компактном состоянии

Существует устоявшееся представление, что ткани организма удерживаются вместе за счет волокон соединительной ткани. Однако во многих участках тела волокна соединительной ткани или слабо выражены, или отсутствуют. Это наблюдается в тех областях, где происходит скольжение одних тканей относительно других. Примером могут служить участки кожи на тыльной поверхности кисти или на лице. Но даже в этих участках ткани удерживаются вместе благодаря отрицательному давлению интерстициальной жидкости, которое в действительности представляет собой частичный вакуум. Если отрицательное давление в тканях исчезает, в интерстициальных пространствах накапливается жидкость и развивается отек. Механизмы развития отека изложены в главе 25.

Литература

Aukland K., Reed R.K. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. Physiol Rev 73:1, 1993.

D'Amico G., Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. Kidney Int 63:809, 2003.

Dejana E. Endothelial cell-cell junctions: happy together. Nat Rev Mol Cell Biol 5:261, 2004.

Frank P.G., Woodman S.E., Park D.S., Lisanti M.P. Caveolin, caveolae, and endothelial cell function. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:1161, 2003.

Gashev A.A. Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives. Ann N Y Acad Sci 979:178, 2002.

Guyton A.C. Concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. Circ Res 12:399, 1963.

Guyton A.C. Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. Circ Res 16:452, 1965.

Guyton A.C., Granger H.J., Taylor A.E. Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.

Guyton A.C., Prather J., Scheel K., McGehee J. Interstitial fluid pressure: IV. Its effect on fluid movement through the capillary wall. Circ Res 19:1022, 1966.

Guyton A.C., Scheel K., Murphree D. Interstitial fluid pressure: III. Its effect on resistance to tissue fluid mobility. Circ Res 19:412, 1966.

Guyton A.C., Taylor A.E., Granger H.J. Circulatory Physiology II. Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders Co, 1975.

Michel C.C., Curry F.E. Microvascular permeability. Physiol Rev 79:703, 1999.

Miyasaka M., Tanaka T. Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: dogmas and enigmas. Nat Rev Immunol 4:360, 2004.

Oliver G. Lymphatic vasculature development. Nat Rev Immunol 4:35, 2004.

Rippe B., Rosengren B.I., Carlsson O., Venturoli D. Transendothelial transport: the vesicle controversy. J Vasc Res 39:375, 2002.

Taylor A.E., Granger D.N. Exchange of macromolecules across the microcirculation. In: Renkin EM, Michel CC (eds): Handbook of Physiology. Sec. 2, Vol. IV. Bethesda: American Physiological Society, 1984, p. 467.

Местная и гуморальная регуляция тканевого кровотока

Местная регуляция кровотока в зависимости от потребностей ткани

Одним из основных принципов регуляции кровообращения является способность тканей контролировать местный кровоток в зависимости от метаболических потребностей.

Какие специфические потребности тканей обеспечивает кровоток? Ответ: многие, в том числе следующие.

1. Доставка тканям кислорода.
2. Доставка питательных веществ, таких как глюкоза, аминокислоты и жирные кислоты.
3. Удаление из тканей углекислого газа.
4. Удаление из тканей водородных ионов.
5. Поддержание в тканях оптимальной концентрации других ионов.
6. Доставка к различным тканям гормонов и других веществ.

Кроме того, ряд органов имеет специфические потребности. Например, кожный кровоток способствует теплоотдаче и участвует таким образом в регуляции постоянства температуры тела. В другом случае адекватное кровоснабжение почек обеспечивает экскрецию из организма конечных продуктов метаболизма.

Далее увидим, что большинство из перечисленных факторов оказывают важное регулирующее влияние на местный кровоток.

Различия в кровоснабжении разных органов и тканей. В табл. 17–1 обращает на себя внимание очень высокий уровень кровотока в некоторых органах: например, несколько сотен миллилитров в минуту на 100 г ткани щитовидной железы и надпочечников или 95 мл/мин/100 г ткани печени при общем уровне кровотока через печень 1350 мл/мин.

Чрезвычайно высоким является кровоток в почках — 1100 мл/мин. Это обусловлено жизненно важной функцией почек: очищение крови и удаление из организма конечных продуктов метаболизма.

И наоборот, удивляет низкий уровень кровотока в скелетных мышцах в состоянии расслабления — всего 750 мл/мин в мускулатуре, которая составляет от 30 до 40% массы тела. В покое уровень метаболизма в скелетных мышцах очень низкий, поэтому и уровень кровотока низкий, примерно 4 мл/мин/100 г ткани. Однако во время тяжелой физической нагрузки уровень метаболизма увеличивается более чем в 60 раз, что приводит к увеличению объемного кровотока до 16000 мл/мин (или 80 мл/мин/100 г ткани), т.е. более чем в 20 раз.

Значение местной регуляции кровотока в зависимости от потребностей ткани. Можно задать простой вопрос: почему бы не обеспечить постоянно высокий уровень кровоснабжения всех тканей, независимо от степени их активности? Ответ на этот вопрос также прост: для этого необходим гораздо больший объем крови, чем может перекачать сердце.

Экспериментальные исследования показали, что кровоток в тканях обычно устанавливается на минимальном уровне, необходимом для обеспечения потребностей — ни большем, ни меньшем. Например, в тканях, у которых главной потребностью является снабжение кислородом, кровоток всегда устанавливается на уровне, слегка превышающем полную оксигенацию тканей, но не большем. Благодаря такому точному контролю местного кровотока ткани практически никогда не страдают от недостатка кислорода, в то время как нагрузка на сердце оказывается минимальной.

Механизмы регуляции кровотока

Регуляция местного кровотока может быть разделена на две фазы: (1) краткосрочная (кратковременная) регуляция; (2) долгосрочная (долговременная) регуляция.

Краткосрочная регуляция развивается за счет быстрого местного расширения (вазодилатации) или сужения (вазоконстрикции) артериол, метартериол и прекапиллярных сфинктеров, которое происходит в течение нескольких секунд или минут и обеспечивает необходимые изменения тканевого кровотока.

Долгосрочная регуляция развивается медленно, в течение нескольких дней, недель и даже месяцев. В целом долговременные изменения обеспечивают даже лучшую регуляцию кровотока в зависимости от потребностей ткани. Они связаны в основном с увеличением или уменьшением числа кровеносных сосудов, снабжающих ткани кровью.

Краткосрочная регуляция местного кровотока

Влияние уровня метаболизма в тканях на местный кровоток. На рис. 17–1 показано влияние на кровоток возросшего уровня метаболизма в тканях на примере скелетной мышцы. Обратите внимание, что увеличение уровня метаболизма в 8 раз приводит к увеличению кровотока в 4 раза.

Быстрая регуляция местного кровотока при изменении потребности в кислороде. Одной из самых главных потребностей тканей является потребность в кислороде. Каждый раз, когда она не удовлетворяется полностью, например: (1) высоко в горах; (2) при пневмонии; (3) отравлении угарным газом (который нарушает способность гемоглобина связывать кислород); (4) отравлении цианидами (которые нарушают способность тканей использовать кислород для окисления), кровоток в тканях существенно увеличивается. На рис. 17–2 показано, что при снижении насыщения крови кислородом до 25% по сравнению с нормой кровоток в изолированной конечности животного увеличивается примерно в 3 раза. Это значит, что кровоток увеличивается до уровня, достаточного для компенсации недостатка кислорода. Таким образом, снабжение тканей кислородом поддерживается почти на постоянном уровне.

Полное прекращение использования тканями кислорода при отравлении цианидами приводит к увеличению местного кровотока в 7 раз, что демонстрирует исключительно эффективное влияние кислородной недостаточности на тканевой кровоток.

Существуют две основные теории, объясняющие механизм регуляции местного кровотока как при изменении уровня метаболизма, так и при нарушении доставки кислорода клеткам: (1) *теория расширения сосудов* (вазодилататор-

Табл. 17–1

Кровоток в различных органах и тканях в состоянии покоя[1]

	%	мл/мин	мл/мин/100 г
Головной мозг	14	700	50
Сердце	4	200	70
Бронхи	2	100	25
Почки	22	1100	360
Печень	27	1350	95
портальная система	(21)	1050	
артериальная система	(6)	300	
Мышцы (неактивное состояние)	15	750	4
Кости	5	250	3
Кожа (прохладная погода)	6	300	3
Щитовидная железа	1	50	160
Надпочечники	0,5	25	300
Другие ткани	3,5	175	1,3
ИТОГО	100,0	5000	

[1] По данным L.A. Sapirstein.

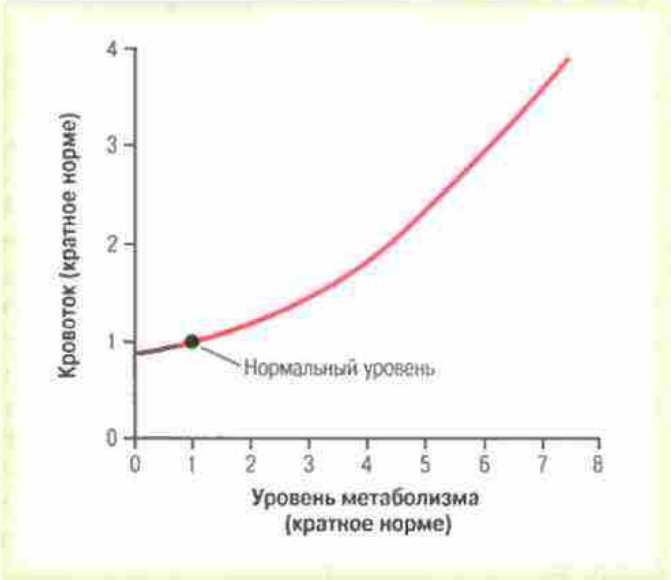


Рис. 17–1

Влияние уровня метаболизма на местный тканевой кровоток

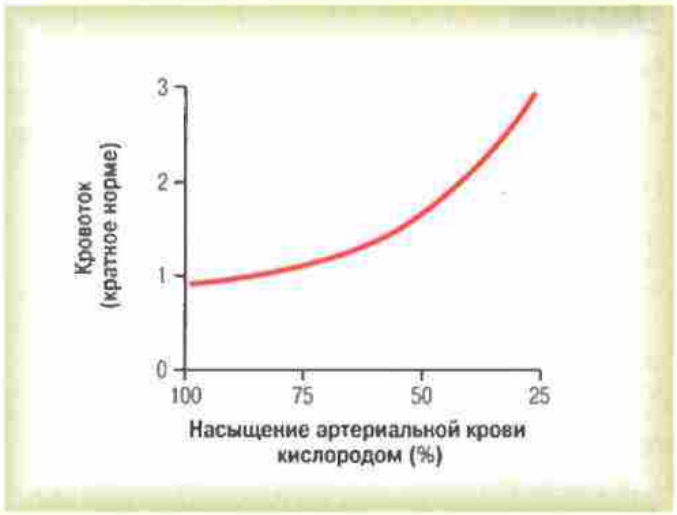


Рис. 17–2

Влияние насыщения артериальной крови кислородом на кровоток в изолированной конечности собаки

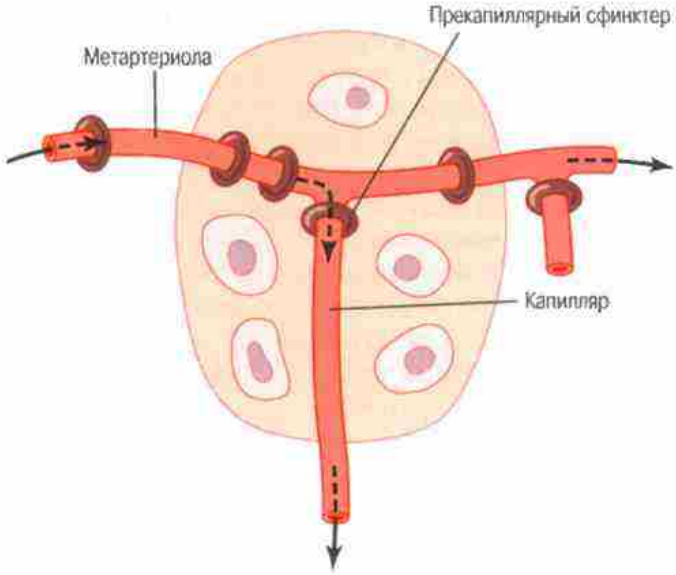


Рис. 17–3

Схема краткосрочной регуляции местного кровотока по принципу обратной связи. Показана метартериола, снабжающая кровью небольшой участок ткани, и отходящий от нее боковой капилляр с прекапиллярным сфинктером, регулирующим капиллярный кровоток

ная); (2) *теория недостатка кислорода* (гипоксическая).

Вазодилататорная теория краткосрочной регуляции местного кровотока — возможная роль аденозина. В соответствии с этой теорией усиление метаболизма или дефицит кислорода (или питательных веществ) в тканях приводит к усиленному образованию *сосудорасширяющих веществ* клетками тканей. Полагают, что сосудорасширяющие вещества диффундируют к прекапиллярным сфинктерам, метартериолам и артериолам и вызывают их расширение. Такими сосудорасширяющими веществами предположительно являются *аденозин, углекислый газ, аденозинфосфаты, гистамин, ионы калия* и *ионы водорода.*

Авторы большинства вазодилататорных теорий считают, что сосудорасширяющие вещества выделяются клетками тканей в ответ на недостаток кислорода. Так, эксперименты показали, что недостаток кислорода приводит к высвобождению в межклеточные пространства как аденозина, так и молочной кислоты (содержащей ионы водорода). Эти вещества вызывают расширение сосудов и, таким образом, являются частично или полностью ответственными за регуляцию местного кровотока.

Многие физиологи полагают, что *аденозин* как сосудорасширяющий фактор оказывает первостепенное влияние на местный кровоток. Так, например, при резком снижении коронарного кровотока из кардиомиоцитов выделяется небольшое количество аденозина — и этого оказывается достаточно, чтобы кровоток в сердечной мышце вернулся к нормальному уровню за счет расширения коронарных сосудов. Кроме того, во всех случаях, когда сердечная деятельность усиливается и уровень метаболизма в сердце увеличивается, это приводит к повышенной утилизации кислорода, что сопровождается (1) уменьшением концентрации кислорода в кардиомиоцитах с (2) последующим расщеплением аденозинтрифосфата, что приводит к (3) образованию аденозина. Полагают, что большая часть аденозина выделяется из кардиомиоцитов, вызывая расширение коронарных сосудов и увеличение коронарного кровотока, — для удовлетворения возросших потребностей активно работающего сердца.

Многие физиологи полагают, что тот же механизм с участием аденозина является главным в регуляции кровотока не только в сердечной мышце, но и в скелетных мышцах и многих других тканях. Проблема, с которой сталкиваются физиологи, заключается в следующем: невозможно привести доказательства того, что какое-либо одно сосудорасширяющее вещество, образующееся в тканях, вызывает увеличение кровотока. Однако комбинация различных вазодилататоров, несомненно, является причиной такого увеличения.

Гипоксическая теория регуляции местного кровотока. Несмотря на то, что вазодилататорная теория является общепризнанной, ряд физиологов, опираясь на имеющиеся факты, придерживается так называемой *гипоксической теории* (а точнее, нутриент-дефицитной теории, т.к. наряду с недостатком кислорода ткани испытывают недостаток и питательных веществ). Кислород (и питательные вещества) необходимы гладкомышечным клеткам сосудистой стенки для со-

кращения. Следовательно, недостаток этих веществ приводит к тому, что гладкие мышцы расслабляются, а сосуды расширяются. Кроме того, увеличение потребления кислорода тканями при активации их метаболизма теоретически может привести к снижению концентрации кислорода в гладкомышечных клетках сосудов, а также вызвать местное расширение сосудов.

Механизм вазодилатации на основе гипоксической теории проиллюстрирован на рис. 17–3. На рисунке показан участок ткани, получающий кровоснабжение из метартериолы по одному отходящему от нее боковому капилляру. В начальной части капилляра показан *прекапиллярный сфинктер*, а также гладкомышечные волокна, расположенные в отдельных участках метартериолы. Наблюдая подобную структуру в микроскоп (например, в крыле летучей мыши), можно видеть, что прекапиллярный сфинктер в норме то полностью открыт, то полностью закрыт. Число прекапиллярных сфинктеров, открытых в данный момент, пропорционально метаболическим потребностям ткани. Прекапиллярный сфинктер и метартериола открываются и закрываются периодически, несколько раз в минуту. Продолжительность пребывания их в открытом состоянии также пропорциональна уровню метаболизма. Периодическое открывание и закрывание мелких сосудов получило название *вазомоции* (или *вазомоторики*).

Попробуем объяснить, каким образом концентрация кислорода в тканях может регулировать уровень местного кровотока. Гладкой мышце для сокращения требуется кислород, поэтому можно предположить, что сила сокращения сфинктера будет увеличиваться при увеличении концентрации кислорода. Если концентрация кислорода в тканях окажется выше определенного уровня, сфинктеры метартериол, по-видимому, останутся закрытыми до тех пор, пока клетки не используют избыток кислорода. Когда же концентрация кислорода понизится, сфинктеры откроются, и весь цикл начнется сначала.

Таким образом, опираясь на имеющиеся данные, и *вазодилататорная*, и *гипоксическая* теории способны объяснить краткосрочную регуляцию местного кровотока в ответ на изменение метаболических потребностей тканей. В основе регуляции, по-видимому, лежит сочетание этих двух механизмов.

Возможное участие питательных веществ (помимо кислорода) в регуляции местного кровотока. В специальных исследованиях было показано, что недостаток глюкозы в крови, питающей ткани, может вызывать местное расширение сосудов. Возможно, такой же эффект возникает при недостатке и других питательных веществ, таких как аминокислоты или жирные кислоты, хотя изучение этого влияния не проводилось. Кроме того, расширение сосудов возникает при болезни *бери-бери*, вызванной недостатком *тиамина*, *ниацина* (никотиновой кислоты) и *рибофлавина*. При данном заболевании периферический кровоток во всех участках тела увеличивается в 2–3 раза. Поскольку эти витамины необходимы для окислительного фосфорилирования, в результате которого в клетках образуется АТФ, можно понять, каким образом дефицит этих витаминов приводит к снижению сократительной способности гладких мышц и местному расширению сосудов.

Характерные примеры краткосрочной метаболической регуляции местного кровотока

Механизмы регуляции местного кровотока, изложенные ранее, называют *метаболическими механизмами*, т.к. они развиваются в ответ на изменение метаболических потребностей тканей. Существуют два вида метаболического контроля над местным кровотоком: *реактивная гиперемия* и *активная гиперемия*.

Реактивная гиперемия. Если кровоснабжение ткани прекращается на срок от нескольких секунд до нескольких часов, а затем восстанавливается, то сразу после восстановления кровоток в ткани увеличивается в 4–7 раз по сравнению с нормой. Это увеличение кровотока продолжается в течение нескольких секунд, если он был выключен только на несколько секунд, и продолжается в

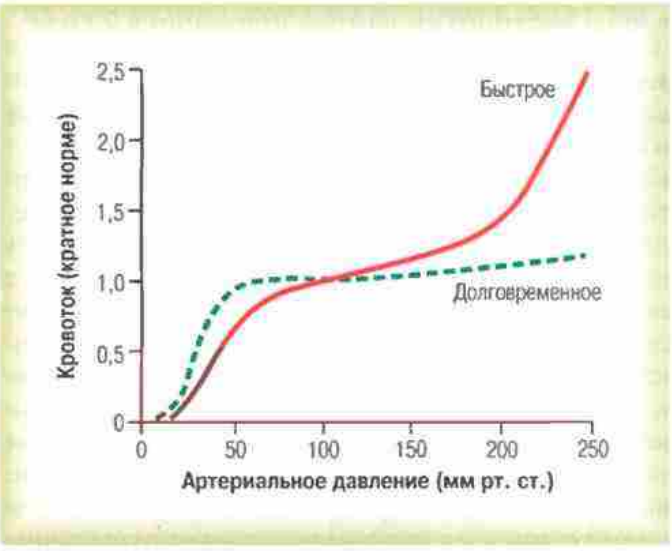


Рис. 17–4

Влияние артериального давления на кровоток в скелетной мышце. Сплошной красной кривой показано изменение кровотока при быстром повышении артериального давления в течение нескольких минут. Пунктирной зеленой кривой показано изменение кровотока при медленном повышении артериального давления в течение нескольких недель

течение многих часов, если кровоток был выключен на час или больше. Это явление получило название *реактивной гиперемии.*

Реактивная гиперемия является проявлением местного метаболического контроля над кровотоком. Это значит, что прекращение кровотока вызывает накопление тех факторов, которые приводят к расширению сосудов. После кратковременной окклюзии сосудов усиленный кровоток во время реактивной гиперемии практически полностью компенсирует дефицит кислорода, который возникает при окклюзии. Этот механизм подчеркивает тесную связь между регуляцией местного кровотока и доставкой кислорода и питательных веществ тканям.

Активная гиперемия. Если какая-либо ткань переходит в активное состояние (например, сокращение мышц, усиленная секреция пищеварительных желез или интенсивная умственная деятельность), кровоток в ткани возрастает. И в этих случаях, вспомнив основной принцип регуляции местного кровотока, можно без труда объяснить механизм *активной гиперемии.* Увеличение уровня метаболизма заставляет клетки усиленно поглощать питательные вещества и кислород, доставляемые кровью, и выделять большое количество сосудорасширяющих факторов. В результате кровеносные сосуды расширяются, и местный кровоток увеличивается. Таким образом, активно функционирующие ткани получают дополнительно питательные субстраты для поддержания нового, более высокого уровня метаболизма. Как говорилось ранее, активная гиперемия в скелетных мышцах во время интенсивной физической нагрузки приводит к увеличению местного кровотока примерно в 20 раз.

Ауторегуляция кровотока при изменении артериального давления. Метаболический и миогенный механизмы

Во всех тканях организма резкое повышение артериального давления немедленно вызывает увеличение кровотока. Однако менее чем за минуту кровоток в большинстве тканей возвращается к нормальному уровню, даже если давление остается повышенным. Такое возвращение кровотока к нормальному уровню называют *ауторегуляцией кровотока.* Зависимость местного кровотока от артериального давления в большинстве тканей организма выражается сплошной кривой красного цвета (рис. 17–4). Обратите внимание, что при увеличении артериального давления с 70 мм рт. ст. до 175 мм рт. ст. кровоток увеличивается только на 30%, в то время как артериальное давление увеличилось на 150%.

В течение почти 100 лет существовали две точки зрения на механизм подобной краткосрочной ауторегуляции: (1) метаболическая теория; (2) миогенная теория.

Метаболическую теорию можно легко объяснить, вспомнив основной принцип регуляции местного кровотока, который не раз обсуждался в предыдущих разделах данной главы. Если артериальное давление растет, избыточный кровоток доставляет тканям слишком много кислорода и питательных веществ. Это (особенно избыток кислорода) приводит к сужению кровеносных сосудов, и кровоток возвращается к нормальному уровню, несмотря на повышенное артериальное давление.

Миогенная теория, однако, предполагает существование другого механизма ауторегуляции, не связанного с изменением уровня метаболизма. В ее основе лежат наблюдения, свидетельствующие о том, что внезапное растяжение мелких кровеносных сосудов вызывает сокращение гладкомышечной стенки сосудов в течение нескольких секунд. Следовательно, когда высокое артериальное давление растягивает сосуд, возникает ответное его сужение — и кровоток уменьшается почти до нормального уровня. И наоборот, при падении давления степень растяжения сосуда снижается, гладкомышечные клетки расслабляются, что приводит к увеличению кровотока.

Такой миогенный ответ является неотъемлемым свойством гладких мышц и проявляется без участия нервных или гуморальных влияний. Наиболее выражен он в артериолах, но наблюдается также в артериях, венулах, венах и даже лимфатических сосудах. При растяжении гладких мышц сосудов возникает деполяризация, за счет которой быстро нарастает кальциевый ток, направленный из внеклеточной жидкости в клетку. Ионы кальция, поступая в клетки, способствуют их сокращению. Изменение внутрисосудистого давления может вызвать открытие или закрытие и других ионных каналов, влияющих на сокращение сосудистой стенки. Точный механизм влияния внутрисосудистого давления на состояние ионных каналов пока неизвестен, но вполне вероятно, что в этом участвует механическое действие давления на внеклеточные белки, которые связаны с элементами цитоскелета сосудистой стенки или непосредственно с ионными каналами.

Миогенный механизм, возможно, предупреждает чрезмерное растяжение кровеносных сосудов при повышении артериального давления. Тем не менее, значение миогенного механизма в регуляции кровотока окончательно не ясно, т.к. этот механизм, чувствительный к изменениям давления, не может непосредственно отслеживать изменения кровотока в тканях. Несомненно, накопление продуктов метаболизма преобладает над миогенной регуляцией в случаях, когда метаболические потребности тканей значительно возрастают. Например, при тяжелой

физической нагрузке накопление метаболитов вызывает многократное увеличение кровотока в скелетных мышцах на фоне повышения системного артериального давления.

Особые механизмы краткосрочной регуляции кровотока в тканях, выполняющих специфическую функцию

Несмотря на то, что общие механизмы контроля над местным кровотоком одинаковы во всех тканях организма, в сосудистых областях некоторых специфических органов действуют особые механизмы регуляции.

Все они подробно изложены в разделах, посвященных функциям этих органов. Однако нужно выделить два наиболее значимых механизма.

1. В *почках* регуляция кровотока происходит главным образом по принципу *канальцево-клубочковой* (*гломерулотубулярной*) *обратной связи*. Состав мочи в начальной части дистального канальца оценивается эпителиальной структурой самого дистального канальца, называемым *плотным пятном* (*macula densa*). Оно расположено в той части нефрона, где дистальный каналец вплотную прилегает к приносящей и выносящей артериолам почечного клубочка. Эту область называют *юкстагломерулярным аппаратом*. Когда слишком много жидкости, профильтровавшейся в клубочке, поступает в канальцевую систему, соответствующие сигналы обратной связи от плотного пятна вызывают сужение приносящей артериолы. Таким образом, и почечный кровоток, и скорость клубочковой фильтрации уменьшаются до уровня, близкого к нормальному. Подробности этого механизма изложены в главе 26.
2. В *головном мозге* наряду с концентрацией кислорода в регуляции кровотока принимают ведущее участие такие факторы, как концентрация углекислого газа и ионов водорода. При увеличении концентрации углекислого газа или ионов водорода происходит расширение мозговых сосудов, что обеспечивает быстрое вымывание углекислого газа и ионов водорода из тканей мозга. Это чрезвычайно важно, потому что *возбудимость нейронов в значительной степени зависит от концентрации как углекислого газа, так и ионов водорода*. Специфические механизмы регуляции мозгового кровотока подробно изложены в главе 61.

Механизм расширения мелких приносящих артерий при увеличении кровотока в микроциркуляторном русле. Эндотелиальный сосудорасширяющий фактор (оксид азота)

Местные механизмы регуляции тканевого кровотока способны расширять только мельчайшие артерии и артериолы, поскольку ни клеточные сосудорасширяющие метаболиты, ни дефицит кислорода в тканях не могут воздействовать на более крупные артерии, расположенные вверх по течению крови. В связи с этим увеличение кровотока в микроциркуляторном отделе сосудистого русла включает другие механизмы регуляции, способные расширять более крупные артерии. Эти механизмы следующие.

Эндотелиальные клетки артериол и мелких артерий синтезируют вещества, выделение которых приводит к расслаблению или сокращению сосудистой стенки. Наиболее значимым из них является *эндотелиальный сосудорасширяющий фактор*, который представляет собой *оксид азота*, период полураспада которого в крови составляет всего 6 сек. Быстрый ток крови через артерии и артериолы увеличивает *напряжение сдвига* в эндотелиальных клетках, которое возникает в результате трения между кровью и сосудистой стенкой. Напряжение сдвига вызывает деформацию эндотелиальных клеток, что и приводит к выделению оксида азота, расширяющего кровеносные сосуды. Это *целесообразная реакция*, благодаря которой диаметр вышерасположенных сосудов увеличивается каждый раз, когда возрастает кровоток в нижерасположенных сосудах микроциркуляторного русла. Без такой реакции эффективность механизмов, регулирующих местный кровоток, была бы крайне низкой из-за высокого сопротивления мелких подводящих артерий.

Долговременная регуляция местного кровотока

Итак, механизмы регуляции местного кровотока в основном срабатывают в течение нескольких секунд или нескольких минут после того, как изменится функциональное состояние тканей. Однако усиление кровотока даже при максимальной активации этих механизмов способно удовлетворить возросшие потребности тканей только на 75%. Например, при внезапном увеличении артериального давления со 100 до 150 мм рт. ст. кровоток увеличивается на 100% практически мгновенно. Затем за период времени от 30 сек до 2 мин кровоток уменьшается, но остается выше исходного уровня на 15%. Этот пример демонстрирует высокую эффективность краткосрочных механизмов регуляции и в то же время показывает, что регуляция оказывается неполной, т.к. кровоток на 15% остается избыточным.

Однако в течение часов, дней и недель в дополнение к быстродействующим механизмам развиваются механизмы долговременной регуляции местного кровотока, благодаря которым регуляция кровотока оказывается полной. Так, в приведенном случае артериальное давление может оставаться на уровне 150 мм рт. ст. в течение длительного времени. Тем не менее, за несколь-

ко недель кровоток в тканях постепенно возвращается к нормальному уровню. На рис. 17–4 пунктирной зеленой кривой показана высокая эффективность долговременной регуляции. Обратите внимание, что за счет долговременных механизмов регуляции местный кровоток изменяется незначительно, в то время как артериальное давление меняется от 50 до 250 мм рт. ст.

Особенно важное значение долговременная регуляция приобретает тогда, когда метаболические потребности тканей повышаются на долгий срок. В случаях длительной повышенной активности органов усиленная доставка кислорода и питательных веществ тканям осуществляется за счет увеличения количества и размеров артериол и капилляров, которое происходит в течение нескольких недель (если только сосудистая система не подвержена патологическим или возрастным изменениям).

Механизм долговременной регуляции — изменение васкуляризации тканей

Основным механизмом долговременной регуляции местного кровотока является изменение количества кровеносных сосудов в тканях. Так, длительная активизация метаболических процессов в данной ткани вызывает усиленную васкуляризацию ткани; если же уровень метаболизма снижается, количество кровеносных сосудов в ткани уменьшается.

Так происходит изменение васкуляризации тканей в зависимости от их метаболических потребностей. Эта реконструкция сосудистой системы развивается быстро (через несколько дней) у очень молодых животных, а также в быстрорастущих тканях зрелого организма (например, в рубцовой ткани или в растущей опухоли). И наоборот, в зрелых, высокодифференцированных тканях подобный процесс протекает медленно. Таким образом, на долговременную регуляцию кровотока требуется всего несколько дней у новорожденных, и более месяца — у лиц старшего возраста. Кроме того, результат перестройки сосудистого русла оказывается гораздо лучшим в молодых тканях. Так, у новорожденных сосудистая сеть способна практически полностью удовлетворять возросшие потребности тканей, в то время как в зрелых тканях васкуляризация зачастую намного отстает от потребностей ткани.

Роль кислорода в долговременной регуляции. Кислород имеет большое значение не только в быстрой краткосрочной регуляции местного кровотока, но и в долговременной регуляции. Одним из примеров является усиленная васкуляризация тканей у животных, обитающих на больших высотах, где содержание кислорода в атмосфере низкое. Другим примером может быть наблюдение за куриными зародышами, развивающимися в условиях гипоксии, у которых число кровеносных сосудов в 2 раза превышает нормальную плотность сосудов в тканях. Подобный эффект может иметь самые неблагоприятные последствия у недоношенных детей, помещенных в кислородную палатку с лечебными целями. Избыток кислорода немедленно прекращает рост сосудов сетчатки глаза у недоношенного ребенка и даже вызывает дегенерацию уже имеющихся сосудов. Затем, когда ребенка извлекают из кислородной палатки, начинается бурный рост сосудов в тканях глазного яблока, и кровеносные сосуды прорастают в стекловидное тело глаза, что приводит к слепоте. Такое явление называют *ретролентальной фиброплазией.*

Значение эндотелиального фактора роста для формирования новых кровеносных сосудов

Обнаружены более 10 факторов, которые усиливают рост новых кровеносных сосудов. Почти все они являются короткими пептидами, из них 3 фактора изучены лучше других: *сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов* и *ангиогенин.* Каждый из них был выделен из тканей с неадекватно низким кровоснабжением. По-видимому, дефицит кислорода или питательных веществ (или и того, и другого) приводит к образованию сосудистых факторов роста (так называемых ангиогенных факторов).

В сущности, все ангиогенные факторы вызывают рост новых сосудов одинаковым способом: они способствуют появлению новых сосудов путем разрастания и ветвления старых сосудов. Первым этапом этого процесса является растворение базальной мембраны эндотелия в точке ветвления. Затем начинается быстрое образование новых эндотелиальных клеток, которые мигрируют через сосудистую стенку, образуя сосудистый росток, направленный к источнику ангиогенных факторов. Клетки продолжают быстро делиться и свертываются в трубку. Трубка соединяется с другой такой же, формирующейся от другого сосуда (артериолы или венулы), — и появляется капиллярная петля, в которой начинается кровоток. Если кровоток достаточно велик, в стенку нового сосуда переселяются гладкомышечные клетки, сосуд становится артериолой или венулой, а иногда и более крупным сосудом. Так, ангиогенез объясняет механизм, с помощью которого метаболические факторы тканей способствуют росту новых сосудов.

Ряд других веществ, таких как некоторые стероидные гормоны, оказывают на мелкие кровеносные сосуды противоположное действие. При этом происходит разрушение сосудистых клеток и исчезновение сосудов. Следовательно, ко-

личество кровеносных сосудов может уменьшаться, когда необходимость в них отпадает.

Васкуляризация зависит от максимальной потребности тканей в кровоснабжении, а не от среднего уровня кровоснабжения. Исключительно важной характеристикой долговременной регуляции кровоснабжения является то, что васкуляризация тканей обусловлена главным образом максимальным уровнем кровотока, необходимого тканям, а не средним уровнем их потребностей. Необходимость в таком максимальном кровотоке может возникать не более чем на несколько минут в день. Тем не менее, даже такой кратковременной предельной нагрузки достаточно для выделения эндотелиальных факторов роста в мышечной ткани, чтобы усилить ее васкуляризацию. Если этого не происходит, каждый раз, когда человеку приходится выполнять тяжелую физическую нагрузку, его мышцы не могут развить необходимую силу сокращения, т.к. они не получают достаточного количества кислорода и питательных веществ.

Однако если избыточная васкуляризация произошла, бóльшая часть кровеносных сосудов обычно пребывает в состоянии сужения. Они открываются только под действием местных факторов, таких как недостаток кислорода, влияние сосудорасширяющих нервов и других факторов, свидетельствующих о необходимости резко увеличить кровоток.

Развитие коллатерального кровообращения — проявление долговременной регуляции местного кровотока

Если в любой ткани организма артерия или вена окажутся заблокированными, развиваются обходные сосудистые каналы для восстановления нарушенного кровоснабжения. Первой стадией этого процесса является расширение мелких сосудистых коллатералей, связывающих сосуды, расположенные выше и ниже места блокады. Расширение сосудов происходит в первые 1–2 мин, что свидетельствует о нейрогенном или метаболическом механизме их расширения. В результате начального открытия имеющихся коллатеральных сосудов потребности тканей в кровоснабжении обеспечиваются не более чем на 25%. Однако дальнейшее усиление коллатерального кровоснабжения через 1 сут обеспечивает уже половину потребностей тканей, а через несколько суток — полностью компенсирует нарушенный кровоток.

Рост коллатеральных сосудов продолжается еще в течение многих месяцев, причем, как правило, формируются многочисленные мелкие коллатерали, а не один крупный коллатеральный сосуд. В результате кровоток в тканях возвращается к нормальному уровню, характерному для состояния покоя. Однако коллатеральные сосуды редко бывают достаточно крупными, чтобы обеспечить интенсивный кровоток в условиях повышенной функциональной активности тканей. Таким образом, в развитии коллатерального кровообращения принимают участие как краткосрочные механизмы регуляции (быстрая нейрогенная и метаболическая вазодилатация), так и долговременные механизмы, связанные с ростом многочисленных новых сосудов на протяжении недель и месяцев.

Характерным примером является развитие коллатеральных сосудов после тромбоза одной из коронарных артерий сердца. Почти все люди в возрасте 60 лет и старше имеют, по крайней мере, одну затромбированную ветвь коронарной артерии. Однако большинство людей даже не подозревают об этом, потому что быстро развившиеся коллатерали предотвращают повреждение миокарда. И только в тех случаях, когда тяжелая форма коронарной недостаточности возникает слишком быстро для развития коллатерального кровотока, появляются серьезные нарушения сердечной деятельности.

Гуморальная регуляция кровообращения

Гуморальная регуляция основана на поступлении в жидкие среды организма биологически активных веществ, таких как гормоны и ионы. Некоторые из этих веществ секретируются специальными железами и разносятся кровью по всему организму. Другие образуются в ограниченных участках тканей и вызывают местные изменения кровообращения. Наиболее важными гуморальными факторами, участвующими в регуляции кровообращения, являются следующие.

Сосудосуживающие факторы

Адреналин и норадреналин. *Норадреналин* обладает мощным сосудосуживающим действием; *адреналин* оказывает менее выраженное сосудосуживающее действие, а в некоторых тканях вызывает даже умеренное расширение сосудов. (Например, специфическим влиянием адреналина является расширение коронарных артерий при усилении сердечной деятельности.)

В состоянии стресса или физической нагрузки, когда возбуждаются симпатические нервные центры, из окончаний симпатических нервов в различных органах и тканях выделяется норадреналин, который стимулирует сердечную деятельность и вызывает сужение вен и артериол. Кроме того, под влиянием симпатических нер-

вов мозговое вещество надпочечников секретирует в кровь адреналин и норадреналин. Эти гормоны поступают ко всем органам и тканям, где оказывают в основном такое же влияние, как и прямая симпатическая стимуляция. Таким образом, над функциями сердечно-сосудистой системы осуществляется двойной контроль: (1) прямая нервная стимуляция; (2) непрямое влияние гормонов, циркулирующих в крови.

Ангиотензин II. Ангиотензин II обладает мощным сосудосуживающим действием. Всего *одна миллионная часть грамма* этого вещества способна увеличить артериальное давление в организме человека на 50 мм рт. ст. и более.

Сосудосуживающее влияние ангиотензина II особенно сильно сказывается на мелких артериолах. Благодаря этому в изолированном участке ткани кровоток резко снижается. Однако физиологическое значение ангиотензина II заключается в том, что сужение артериол во всех участках сосудистой системы приводит к повышению *общего периферического сопротивления* и, следовательно, к повышению артериального давления. Таким образом, этот гормон играет важную интегративную роль в регуляции артериального давления (подробно см. главу 19).

Вазопрессин. *Вазопрессин*, или так называемый *антидиуретический гормон*, также является сосудосуживающим гормоном — даже более эффективным, чем ангиотензин II. Он образуется в головном мозге, в нервных клетках гипоталамуса (см. главу 75), затем по аксонам нервных клеток транспортируется в заднюю долю гипофиза, где в результате секретируется в кровь.

Очевидно, что вазопрессин мог бы оказывать значительное влияние на функции кровообращения. Однако в норме секретируется очень небольшое количество вазопрессина, поэтому большинство физиологов полагают, что вазопрессин не играет существенной роли в регуляции кровообращения. Тем не менее, экспериментальные исследования показали, что концентрация вазопрессина в крови после тяжелой кровопотери возрастает настолько, что вызывает увеличение артериального давления на 60 мм рт. ст. и практически возвращает его к нормальному уровню.

Важной функцией вазопрессина является усиление реабсорбции воды из почечных канальцев в кровоток (см. главу 28) или, другими словами, регуляция объема жидкости в организме, поэтому гормон имеет второе название — *антидиуретический гормон.*

Эндотелин — мощный сосудосуживающий фактор в поврежденных кровеносных сосудах. Наряду с ангиотензином и вазопрессином обнаружен еще один эффективный сосудосуживающий фактор — *эндотелин.* Это пептид, состоящий из 21 аминокислоты, небольшое количество которого (несколько нанограммов) вызывает мощное сосудосуживающее действие.

Этот пептид присутствует в эндотелиальных клетках практически всех кровеносных сосудов. Однако он выделяется только при повреждении эндотелия, вызванного травмой или инъекцией повреждающих агентов в кровь. Местное высвобождение эндотелина и последующая вазоконстрикция предотвращают кровотечение из артерий диаметром до 5 мм при травматическом разрыве сосудов.

Сосудорасширяющие факторы

Брадикинин. Группа веществ, называемых *кининами*, вызывает значительное расширение сосудов при поступлении в кровь или тканевую жидкость ряда органов и тканей.

Кинины представляют собой короткие полипептиды, которые появляются в крови или тканевой жидкости в результате расщепления альфа2-глобулинов протеолитическими ферментами. Важнейшим протеолитическим ферментом в данном случае является *калликреин*, присутствующий в крови и тканевой жидкости в неактивной форме. Он активируется при изменении нормального состава крови, развитии воспалительного процесса в тканях, а также под действием других химических или физических факторов. Активный калликреин воздействует на альфа2-глобулины и вызывает появление кинина, называемого *каллидином*, который затем под действием тканевых ферментов превращается в *брадикинин.* Брадикинин действует только в течение нескольких минут. Его инактивация происходит при участии фермента *карбоксипептидазы*, называемой также *превращающим ферментом.* Интересно отметить, что этот же фермент играет исключительно важную роль в активации ангиотензина (см. главу 19). Затем активный калликреин разрушается под действием *ингибитора калликреина*, также присутствующего во всех жидкостях организма.

Брадикинин вызывает как значительное *расширение артериол*, так и *увеличение проницаемости капилляров.* Так, например, инъекция *1 мкг* брадикинина в плечевую артерию человека вызывает увеличение кровотока в верхней конечности по меньшей мере в 6 раз. Еще меньшее количество брадикинина, введенное в ткани местно, вызывает местную гиперемию и отек, т.к. происходит увеличение проницаемости капиллярной стенки.

Полагают, что именно кинины играют специфическую роль в регуляции кровотока и выхода жидкости из капиллярного русла в очаге воспаления. Полагают также, что брадикинин является естественным фактором, который участвует в регуляции кровотока в сосудистой системе ко-

жи, а также слюнных желез и желез желудочно-кишечного тракта.

Гистамин. Гистамин высвобождается во всех без исключения тканях организма при повреждении, воспалении и развитии аллергических реакций. Большая часть гистамина образуется в *тучных клетках* тканей и *базофилах* крови.

Гистамин вызывает значительное расширение артериол и подобно брадикинину увеличивает порозность капиллярной стенки, что способствует выходу белков и жидкости в ткани. Во многих патологических случаях расширение артериол и увеличение проницаемости капилляров приводит к выходу большого количества жидкости из сосудистого русла в ткани, вызывая развитие отеков. Местная вазодилатация и отек, вызванные гистамином, являются специфическим проявлением аллергических реакций (подробно см. главу 34).

Влияние ионов и других химических факторов на сосуды

Различные ионы и другие химические факторы могут вызывать местное расширение или сужение сосудов. Большинство из них не принимают заметного участия в регуляции системной гемодинамики, однако вызывают местные специфические эффекты.

1. Увеличение концентрации *ионов кальция* вызывает *сужение сосудов*. Механизм участия кальция в сокращении гладких мышц изложен в главе 8.
2. Увеличение концентрации *ионов калия* вызывает *расширение сосудов*, т.к. ионы калия тормозят сокращение гладких мышц.
3. Увеличение концентрации *ионов магния* вызывает значительное *расширение сосудов*, т.к. ионы магния тормозят сокращение гладких мышц.
4. Увеличение концентрации *ионов водорода* (уменьшение pH) вызывает расширение артериол; и наоборот, *небольшое снижение концентрации ионов водорода* вызывает сужение артериол.
5. *Анионами*, которые оказывают заметное влияние на кровеносные сосуды, являются *ацетат* и *цитрат*, которые вызывают умеренное расширение сосудов.
6. *Увеличение концентрации углекислого газа* вызывает выраженное расширение сосудов в большинстве тканей, особенно в тканях головного мозга. Кроме того, от концентрации углекислого газа зависит состояние сосудодвигательного центра головного мозга. Это непрямое влияние углекислого газа, опосредованное симпатической сосудосуживающей нервной системой, приводит к повсеместному сужению сосудов во всех сосудистых областях организма.

Литература

Adair T.H., Gay W.J., Montani J.P. Growth regulation of the vascular system: evidence for a metabolic hypothesis. Am J Physiol 259:R393, 1990.

Campbell W.B., Gauthier K.M. What is new in endothelium-derived hyperpolarizing factors? Curr Opin Nephrol Hypertens 11:177, 2002.

Chang L., Kaipainen A., Folkman J. Lymphangiogenesis new mechanisms. Ann N Y Acad Sci 979:111, 2002.

Cowley A.W. Jr., Mori T., Mattson D., Zou A.P. Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R1355, 2003.

Davis M.J., Hill M.A. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. Physiol Rev 79:387, 1999.

Erdös E.G., Marcic B.M. Kinins, receptors, kininases and inhibitors—where did they lead us? Biol Chem 382:43, 2001.

Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 9:669, 2003.

Granger H.J., Guyton A.C. Autoregulation of the total systemic circulation following destruction of the central nervous system in the dog. Circ Res 25:379, 1969.

Guyton A.C., Coleman T.G., Granger H.J. Circulation: overall regulation. Annu Rev Physiol 34:13, 1972.

Hall J.E., Brands M.W., Henegar J.R. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. J Am Soc Nephrol 10 (Suppl 12):S258, 1999.

Harder D.R., Zhang C., Gebremedhin D. Astrocytes function in matching blood flow to metabolic activity. News Physiol Sci 17:27, 2002.

Hester R.L., Hammer L.W. Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 282:R1280, 2002.

Iglarz M., Schiffrin E.L. Role of endothelin-1 in hypertension. Curr Hypertens Rep 5:144, 2003.

Kerbel R., Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. Nat Rev Cancer 2:727, 2002.

Losordo D.W., Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease: Part I: angiogenic cytokines. Circulation 109:2487, 2004.

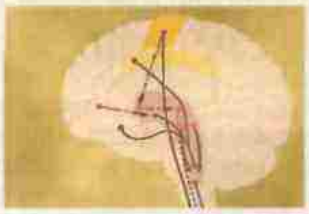
Renkin E.M. Control of microcirculation and blood-tissue exchange. In: Renkin E.M., Michel C.C. (eds): Handbook of Physiology, Sec. 2, Vol. IV. Bethesda: American Physiological Society, 1984, p. 627.

Rich S., McLaughlin V.V. Endothelin receptor blockers in cardiovascular disease. Circulation 108:2184, 2003.

Roman R.J. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. Physiol Rev 82:131, 2002.

Schnermann J., Levine D.Z. Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. Annu Rev Physiol 65:501, 2003.

Нервная регуляция кровообращения. Быстрые механизмы регуляции артериального давления



Нервная регуляция кровообращения

Как обсуждалось в главе 17, регуляцию тканевого кровотока в зависимости от метаболических потребностей тканей осуществляют местные механизмы самих тканей. В данной главе увидим, что нервные механизмы регуляции гемодинамики выполняют такие общие функции, как перераспределение кровотока между разными органами и тканями, усиление или торможение насосной функции сердца и, что особенно важно, быстрый контроль над уровнем системного артериального давления.

В регуляции кровообращения принимает участие *автономная (вегетативная) нервная система* (подробно см. главу 60). Здесь мы дадим только краткий обзор анатомических и функциональных особенностей автономной нервной системы, необходимых для предстоящего изложения механизмов нервной регуляции.

Автономная нервная система

Важную роль в регуляции кровообращения играет *симпатическая нервная система. Парасимпатическая нервная система* также участвует в регуляции кровообращения, главным образом в регуляции деятельности сердца.

Симпатическая нервная система. На рис. 18–1 представлена схема симпатической регуляции системы кровообращения. Симпатические сосудодвигательные волокна в составе спинномозговых нервов отходят от грудных и верхних поясничных сегментов спинного мозга. Они следуют к ганглиям *симпатического ствола*, который располагается по обе стороны от позвоночника. Затем симпатические волокна идут в двух направлениях: (1) в составе специфических *симпатических нервов*, которые иннервируют кровеносные сосуды внутренних органов и сердце, как показано в правой части рис. 18–1; (2) в составе периферических *спинномозговых нервов*, которые иннервируют кровеносные сосуды головы, туловища и конечностей. Подробное анатомическое описание центральных и периферических отделов симпатической системы дано в главе 60.

Симпатическая иннервация кровеносных сосудов. На рис. 18–2 показано, что в большинстве тканей все сосуды (*за исключением капилляров, прекапиллярных сфинктеров* и *метартериол*) иннервируются симпатическими нервными волокнами (симпатическими вазоконстрикторами).

Стимуляция симпатических нервов *мелких артерий* и *артериол* приводит к *увеличению сосудистого сопротивления* и, следовательно, к *уменьшению кровотока* в тканях.

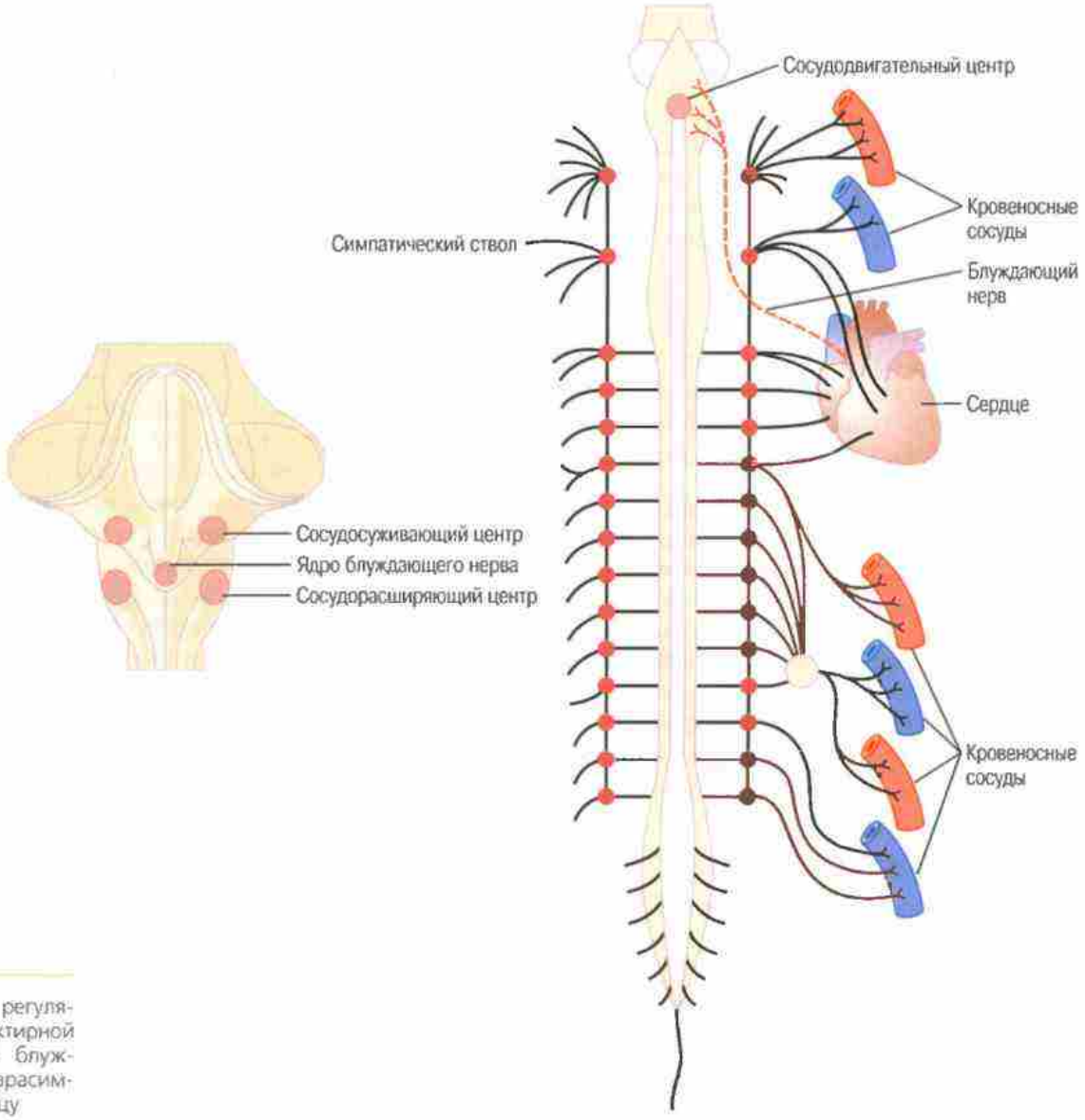


Рис. 18–1

Анатомия симпатической регуляции кровообращения. Пунктирной красной линией показан блуждающий нерв, несущий парасимпатические сигналы к сердцу

Стимуляция симпатических нервов крупных кровеносных сосудов, особенно *вен*, приводит к *уменьшению объема* этих сосудов. Это способствует продвижению крови по направлению к сердцу и, следовательно, играет важную роль в регуляции сердечной деятельности, о чем будет сказано в следующих главах.

Симпатические нервные волокна сердца. Симпатические нервные волокна иннервируют и кровеносные сосуды, и сердце, как показано на рис. 18–1 и изложено в главе 9. Симпатическая стимуляция приводит к усилению сердечной деятельности за счет увеличения частоты и силы сердечных сокращений.

Парасимпатическая регуляция сердечной деятельности (особенно частоты сердечных сокращений). Хотя роль парасимпатической нервной системы в регуляции многих автономных функций (например, многочисленных функций пищеварительного

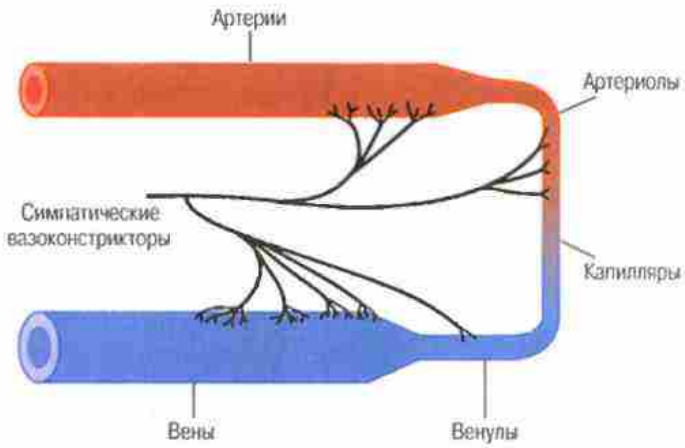


Рис. 18–2

Симпатическая иннервация сосудов большого круга кровообращения

тракта) чрезвычайно велика, она играет относительно малую роль в регуляции кровообращения. Самая значимая — регуляция частоты сердечных сокращений с помощью *парасимпатических нервных волокон*, идущих к сердцу в составе *блуждающих нервов*. На рис. 18–1 красной пунктирной линией показан путь парасимпатических нервов от продолговатого мозга к сердцу.

Результат воздействия парасимпатических нервов на сердце подробно изложен в главе 9. Скажем только, что стимуляция парасимпатических нервов вызывает существенное *уменьшение частоты сердечных сокращений* и незначительное снижение силы сокращений.

Симпатическая сосудосуживающая система находится под контролем центральной нервной системы

В составе симпатических нервов проходит огромное количество *сосудосуживающих нервных волокон* и совсем немного — сосудорасширяющих волокон. Сосудосуживающие волокна иннервируют все отделы сосудистой системы, но плотность распределения их в разных тканях различна. Симпатическое сосудосуживающее влияние особенно выражено в почках, тонком кишечнике, селезенке и коже, но гораздо меньше — в скелетных мышцах и головном мозге.

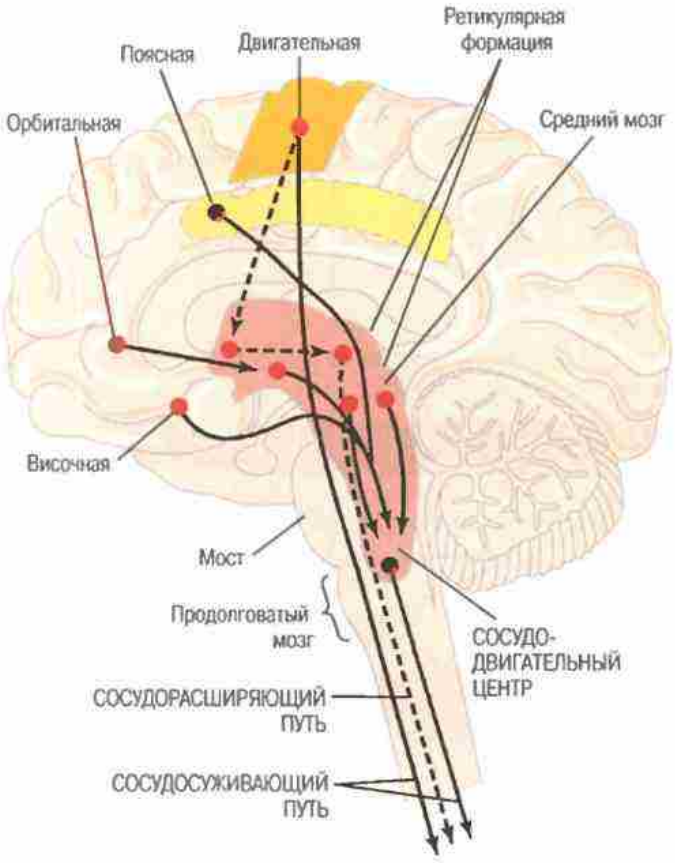


Рис. 18–3

Области головного мозга, которые играют важную роль в регуляции кровообращения. Пунктирными линиями обозначены тормозные пути

Сосудодвигательный центр головного мозга контролирует сосудосуживающую систему. *Сосудодвигательный центр* показан на рис. 18–1 и 18–3.Он расположен билатерально в ретикулярной формации продолговатого мозга и нижней трети моста. Сосудодвигательный центр направляет парасимпатические импульсы по блуждающим нервам к сердцу, а также симпатические импульсы через спинной мозг и периферические симпатические нервы практически ко всем артериям, артериолам и венам организма.

Хотя детальные подробности организации сосудодвигательного центра пока не ясны, экспериментальные данные позволяют выделить в нем следующие важные функциональные зоны.

1. *Сосудосуживающая зона*, расположенная билатерально в верхней переднебоковой части продолговатого мозга. Аксоны нервных клеток, расположенных в этой зоне, проходят в спинной мозг, где возбуждают преганглионарные нейроны симпатической сосудосуживающей системы.
2. *Сосудорасширяющая зона*, расположенная билатерально в нижней переднебоковой части продолговатого мозга. Аксоны нервных клеток, расположенных в этой зоне, направляются к сосудосуживающей зоне. Они тормозят активность нейронов сосудосуживающей зоны и таким образом способствуют расширению сосудов.
3. *Сенсорная зона*, расположенная билатерально в пучке *одиночного тракта* в заднебоковой части продолговатого мозга и моста. Нейроны этой зоны получают сигналы, идущие по чувствительным нервным волокнам от сердечно-сосудистой системы главным образом в составе *блуждающего* и *языкоглоточного* нервов. Сигналы, выходящие из сенсорной зоны, контролируют активность как сосудосуживающей, так и сосудорасширяющей зон сосудодвигательного центра. Так осуществляется рефлекторный контроль над системой кровообращения. Примером может служить барорецепторный рефлекс, контролирующий уровень артериального давления (см. далее в этой главе).

Постоянное частичное сужение сосудов вызвано тонусом симпатической сосудосуживающей системы. В норме сосудосуживающая зона сосудодвигательного центра непрерывно посылает сигналы по симпатическим сосудосуживающим нервам с частотой 0,5–2 имп/сек ко всем отделам сосудистой системы. Эту постоянную импульсацию называют *симпатическим сосудосуживающим тонусом*. Благодаря тонусу симпатических сосудосуживающих нервов кровеносные сосуды постоянно на-

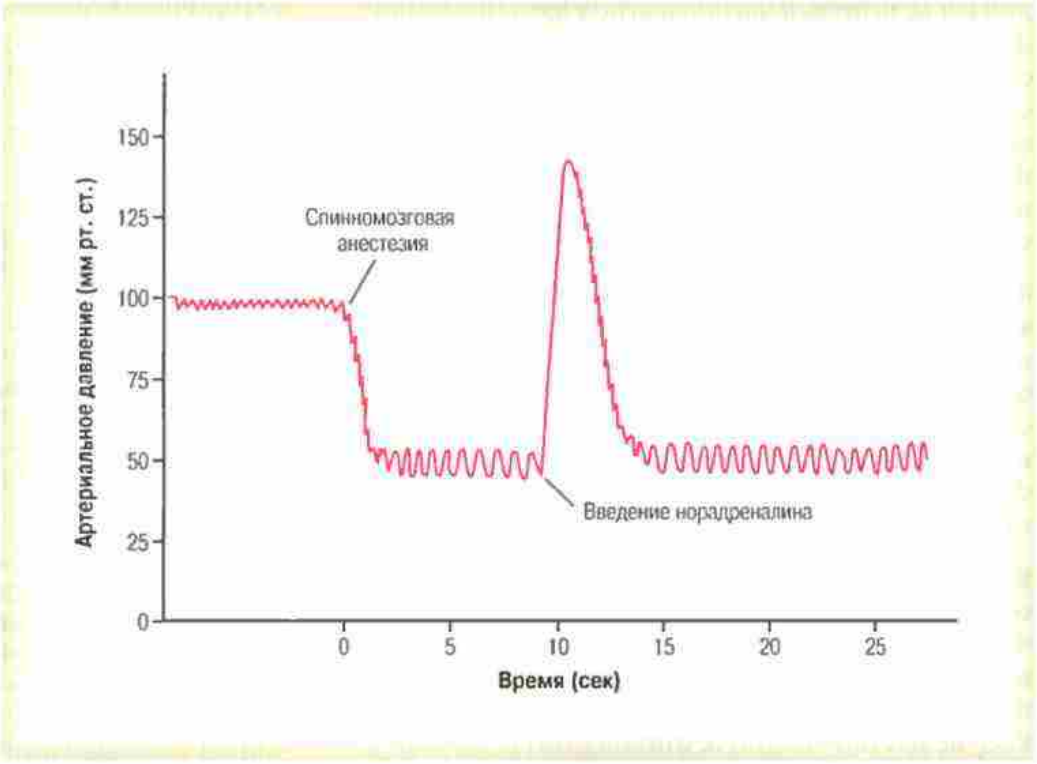


Рис. 18–4

Влияние спинномозговой анестезии на артериальное давление. Показано уменьшение давления в результате исчезновения сосудодвигательного тонуса

ходятся в состоянии частичного сокращения, которое называют *сосудистым тонусом.*

На рис. 18–4 показано значение сосудосуживающего тонуса. В эксперименте у животного произведена спинномозговая анестезия, которая блокировала проведение импульсов по симпатическим нервам от спинного мозга на периферию. В результате артериальное давление упало со 100 до 50 мм рт. ст., т.к. во всех отделах сосудистой системы исчез постоянный сосудосуживающий тонус. Через несколько минут в кровоток введено небольшое количество норадреналина, который выделяется надпочечниками, а также нервными окончаниями симпатических сосудосуживающих нервов. Норадреналин вновь вызывает сужение сосудов, и артериальное давление на 1–3 мин повышается до уровня даже большего, чем исходный. Затем норадреналин разрушается, и давление опять падает.

Влияние сосудодвигательного центра на сердечную деятельность. Сосудодвигательный центр контролирует не только состояние сосудов, но и сердечную деятельность. *Латеральная* часть сосудодвигательного центра посылает импульсы, возбуждающие симпатические нервы сердца, что вызывает увеличение частоты и силы сердечных сокращений. И наоборот, *медиальная* часть сосудодвигательного центра способствует уменьшению частоты и силы сердечных сокращений, т.к. посылает сигналы к *дорсальным двигательным ядрам блуждающих нервов*, которые иннервируют сердце.

Таким образом, сосудодвигательный центр может как усиливать, так и тормозить сердечную деятельность. Обычно частота и сила сердечных сокращений увеличивается, когда происходит сужение сосудов, и уменьшается одновременно с расширением сосудов.

Сосудодвигательный центр находится под контролем вышележащих нервных центров. Большое количество мелких нейронов, расположенных в *ретикулярной формации моста, среднего мозга*, а также центры *промежуточного мозга* способны возбуждать или тормозить сосудодвигательный центр. Ретикулярные структуры показаны на рис. 18–3 в области, окрашенной розовым цветом. В целом нейроны, расположенные в латеральной и верхней части ретикулярной формации, вызывают возбуждение, а нейроны, расположенные в ее срединной и нижней части, вызывают торможение сосудодвигательного центра.

Гипоталамус играет специфическую роль в регуляции сосудосуживающей системы, поскольку может вызывать мощное возбуждение или торможение сосудодвигательного центра. *Заднелатеральная* часть гипоталамуса в основном вызывает возбуждение, в то время как *передняя* часть может умеренно возбуждать или тормозить сосудодвигательный центр в зависимости от того, какой участок переднего гипоталамуса подвергается стимуляции.

Многие отделы *коры большого мозга* также могут возбуждать или тормозить сосудодвигательный центр. Стимуляция двигательной коры, например, вызывает возбуждение сосудодвигательного центра, т.к. импульсы по нисходящим путям поступают в гипоталамус, а затем к сосудодвигательному центру. Стимуляция *передней части височной доли, орбитальных областей лоб-*

ной коры, передней части поясной извилины, миндалины, перегородки и *гиппокампа* также способствует или возбуждению, или торможению сосудодвигательного центра в зависимости от локализации и интенсивности стимулирующего воздействия. Так разнообразные структуры основания мозга участвуют в регуляции сердечно-сосудистой системы.

Норадреналин — медиатор симпатических сосудосуживающих нервов. Окончания сосудосуживающих нервов секретируют в качестве медиатора главным образом норадреналин. Норадреналин непосредственно взаимодействует с *альфа-адренорецепторами* гладкомышечных клеток сосудистой стенки и вызывает сужение сосудов (см. главу 60).

Мозговое вещество надпочечников и взаимодействие его с симпатической сосудосуживающей системой. Симпатические импульсы поступают не только к кровеносным сосудам, но и к клеткам мозгового вещества надпочечников. Благодаря этому мозговое вещество надпочечников *секретирует в кровь адреналин* и *норадреналин*. Эти два гормона током крови транспортируются ко всем органам и тканям организма, где воздействуют непосредственно на кровеносные сосуды. Обычно они вызывают сужение сосудов, однако в некоторых тканях адреналин может привести к расширению сосудов, т.к. взаимодействует с бета-адренорецепторами гладкомышечных клеток этих сосудистых областей. Это влияние адреналина изложено в главе 60.

Симпатическая сосудорасширяющая система. Влияние ЦНС на симпатическую сосудорасширяющую систему. Симпатические нервы скелетных мышц наряду с сосудосуживающими волокнами содержат симпатические *сосудорасширяющие волокна*. У некоторых млекопитающих, например у кошек, эти сосудорасширяющие волокна выделяют *ацетилхолин* (а не норадреналин). У приматов, как полагают, сосудорасширяющий эффект оказывает адреналин, взаимодействующий с бета-адренорецепторами сосудов скелетных мышц.

Нисходящие пути, благодаря которым центральная нервная система контролирует сосудорасширяющие влияния, показаны пунктирной линией на рис. 18–3. Основной областью головного мозга, осуществляющей этот контроль, является *передний гипоталамус*.

Возможно, симпатическая сосудорасширяющая система не имеет большого функционального значения. Сомнительно, чтобы симпатическая сосудорасширяющая система играла заметную роль в регуляции кровообращения у человека. Полная блокада симпатических нервов скелетных мышц практически не влияет на способность этих тканей к саморегуляции кровотока в зависимости от метаболических потребностей. С другой стороны, экспериментальные исследования показывают, что в самом начале физической нагрузки именно симпатическое расширение сосудов скелетных мышц, возможно, приводит к *опережающему увеличению кровотока* еще до того, как потребность скелетных мышц в кислороде и питательных веществах возрастет.

Эмоциональная слабость — вазовагальный обморок. Своеобразная сосудорасширяющая реакция возникает у людей, испытывающих сильное эмоциональное потрясение, вызывающее потерю сознания. В этом случае активируется сосудорасширяющая система скелетных мышц, и в то же время возбуждение центров блуждающих нервов приводит к резкому уменьшению частоты сердечных сокращений. Артериальное давление внезапно падает; происходит уменьшение мозгового кровотока, в результате человек теряет сознание. Это явление получило название *вазовагального обморока*. Развитие его начинается с появления тревожных мыслей в коре большого мозга. Дальнейший путь проведения сигналов, очевидно, лежит в передний гипоталамус, затем — в продолговатый мозг к центрам блуждающих нервов, а также в спинной мозг к *симпатическим сосудорасширяющим центрам* сосудов скелетных мышц.

Роль нервной системы в быстрой регуляции артериального давления

Пожалуй, самым главным назначением нервной регуляции кровообращения является способность нервных механизмов быстро повышать артериальное давление. В этом случае в организме одновременно развивается общая сосудосуживающая реакция и резкое учащение сердечных сокращений, вызванное возбуждением симпатических нервных центров. В то же время происходит реципрокное торможение ядер блуждающих нервов, посылающих к сердцу тормозные сигналы. Таким образом, включаются три основных механизма, каждый из которых приводит к увеличению артериального давления.

1. *Сужаются практически все артериолы большого круга кровообращения*. Это приводит к увеличению общего периферического сопротивления и, следовательно, к увеличению артериального давления.
2. Происходит *значительное сужение вен (и других крупных сосудов большого круга кровообращения)*. Это приводит к перемещению большого объема крови из периферических кровеносных сосудов к сердцу. Увеличение объема крови в полостях сердца вызывает их растяжение. В результате растет сила сердечных сокращений и увеличивается систолический выброс крови, что тоже приводит к увеличению артериального давления.
3. Наконец, происходит *усиление сердечной деятельности за счет прямого стимулирующего*

влияния симпатической нервной системы. Так, увеличивается частота сердечных сокращений (иногда в 3 раза по сравнению с состоянием покоя); увеличивается сила сердечных сокращений, благодаря чему сердце начинает перекачивать бóльший объем крови. При максимальной симпатической стимуляции сердце может перекачивать в 2 раза больше крови, чем в условиях покоя. Это тоже способствует быстрому повышению артериального давления.

Эффективность нервной регуляции артериального давления. Особо важной характеристикой нервных механизмов регуляции артериального давления является скорость развития ответной реакции, которая начинается уже через несколько секунд. Очень часто всего за 5–10 сек давление может увеличиться в 2 раза по сравнению с состоянием покоя. И наоборот, внезапное торможение нервной стимуляции сердца и сосудов может уменьшить артериальное давление на 50% в течение 10–40 сек. Таким образом, нервная регуляция артериального давления является наиболее быстрой из всех существующих механизмов регуляции.

Увеличение артериального давления при физической нагрузке и стрессе

Наглядным примером способности нервной системы быстро увеличивать артериальное давление является его рост при физической нагрузке. Физический труд требует существенного увеличения кровотока в скелетных мышцах. Увеличение кровотока отчасти происходит под действием местных сосудорасширяющих факторов, которые появляются при усилении метаболизма в сокращающихся мышечных волокнах (см. главу 17). Кроме того, подъем артериального давления происходит вследствие симпатической стимуляции всей системы кровообращения, связанной с выполнением физической нагрузки. При очень тяжелой нагрузке артериальное давление увеличивается примерно на 30–40%, что приводит к увеличению кровотока почти в 2 раза.

Увеличение артериального давления во время физической нагрузки происходит следующим образом: при возбуждении двигательных центров головного мозга возбуждается также и активирующая часть стволовой ретикулярной формации, где в процесс возбуждения вовлекаются сосудосуживающая зона сосудодвигательного центра, а также латеральная его зона, стимулирующая симпатические влияния на сердечный ритм. Это приводит к увеличению артериального давления параллельно с усилением двигательной активности.

Рис. 18–5

Барорецепторная система регуляции артериального давления

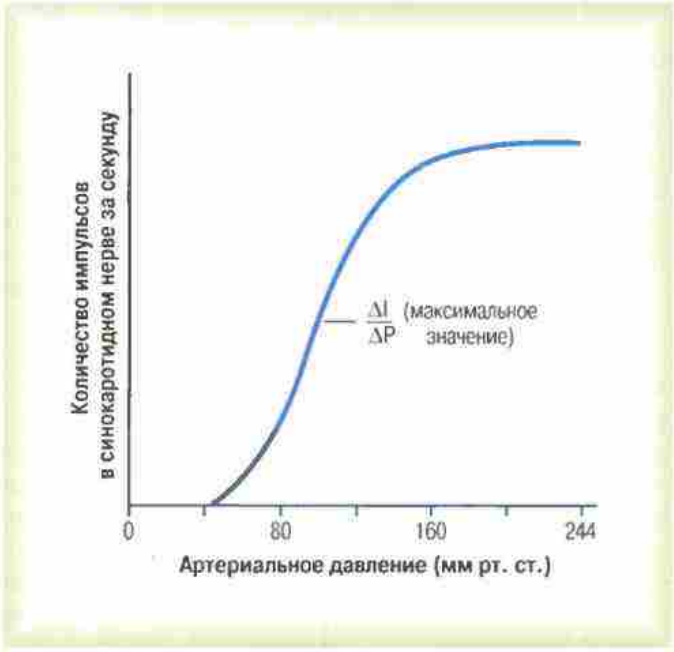


Рис. 18–6

Активация барорецепторов при изменении артериального давления. ΔI – изменение импульсации в синокаротидном нерве (имп/сек); ΔP – изменение артериального давления (мм рт. ст.)

Во время стресса, вызванного другими причинами, также происходит рост артериального давления. Например, в состоянии сильнейшего страха артериальное давление может увеличиться в 2 раза по сравнению с состоянием покоя всего за несколько секунд. Развивается так называемая *реакция тревоги*, благодаря которой рост артериального давления способен резко увеличить кровоток в скелетных мышцах, сокращение которых может понадобиться для немедленного бегства от опасности.

Рефлекторные механизмы поддержания нормального уровня артериального давления

Помимо значительного подъема артериального давления во время физической нагрузки и стресса автономная нервная система обеспечивает непрерывный контроль над уровнем артериального давления с помощью многочисленных рефлекторных механизмов. Почти все они действуют по принципу *отрицательной обратной связи*, который подробно обсуждается в следующем разделе.

Барорецепторная система регуляции артериального давления — барорецепторный рефлекс

Наиболее изученным нервным механизмом контроля над артериальным давлением является барорецепторный рефлекс. Барорецепторный рефлекс возникает в ответ на раздражение *рецепторов растяжения*, которые называют также *барорецепторами* или *прессорецепторами*. Эти рецепторы расположены в стенке некоторых крупных артерий большого круга кровообращения. Увеличение артериального давления приводит к растяжению барорецепторов, сигналы от которых поступают в центральную нервную систему. Затем сигналы обратной связи направляются к центрам автономной нервной системы, а от них — к сосудам. В результате давление понижается до нормального уровня.

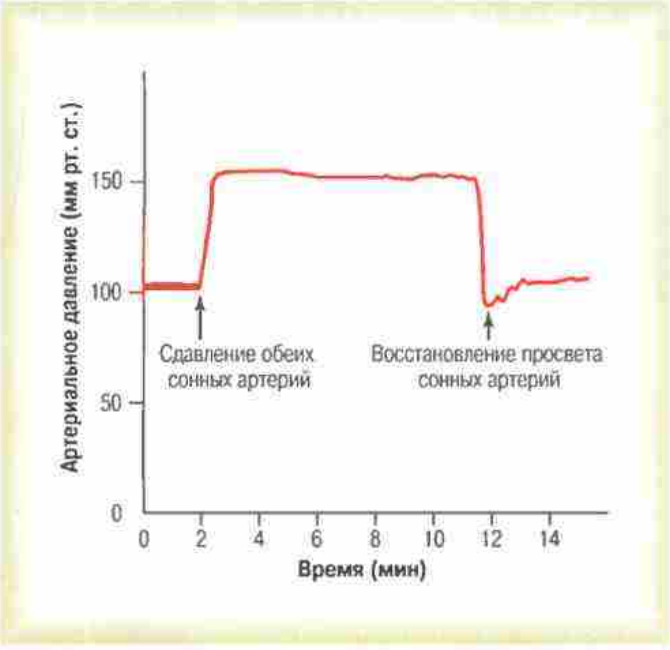


Рис. 18–7

Типичный синокаротидный рефлекс: изменение аортального давления при двустороннем сдавлении сонных артерий (после перерезки обоих блуждающих нервов)

Структурно-функциональная характеристика барорецепторов и их иннервация. Барорецепторы представляют собой разветвленные нервные окончания, расположенные в стенке артерий. Они возбуждаются при растяжении. Некоторое количество барорецепторов имеется в стенке почти каждой крупной артерии в области груди и шеи. Однако, как показано на рис. 18–5, особенно много барорецепторов находятся: (1) в стенке внутренней сонной артерии вблизи бифуркации (в так называемом *каротидном синусе*); (2) в стенке дуги аорты.

На рис. 18–5 показано, что сигналы от каротидных барорецепторов проводятся по очень тонким *нервам Геринга* к *языкоглоточному нерву* в верхней части шеи, а затем по пучку *одиночного тракта* в медуллярную часть ствола мозга. Сигналы от аортальных барорецепторов, расположенных в дуге аорты, также передаются по волокнам *блуждающего нерва* к пучку одиночного тракта продолговатого мозга.

Реакция барорецепторов на изменение давления. На рис. 18–6 показано влияние различных уровней артериального давления на частоту импульсов, проходящих по синокаротидному нерву Геринга. Обратите внимание, что синокаротидные барорецепторы вообще не возбуждаются, если давление имеет величину от 0 до 50–60 мм рт. ст. При изменении давления выше этого уровня импульсация в нервных волокнах прогрессивно нарастает и достигает максимальной частоты при давлении 180 мм рт. ст. Аортальные барорецепторы формируют аналогичный ответ, но начинают возбуждаться на уровне давления 30 мм рт. ст. и выше.

Обратите особое внимание, что малейшее отклонение артериального давления от нормального уровня (100 мм рт. ст.) сопровождается резким изменением импульсации в волокнах синокаротидного нерва, что необходимо для возвращения артериального давления к нормальному уровню. Таким образом, барорецепторный механизм обратной связи наиболее эффективен в том диапазоне давлений, в котором он необходим.

Барорецепторы чрезвычайно быстро реагируют на изменения артериального давления. Частота генерации импульсов в доли секунды увеличивается во время каждой систолы и умень-

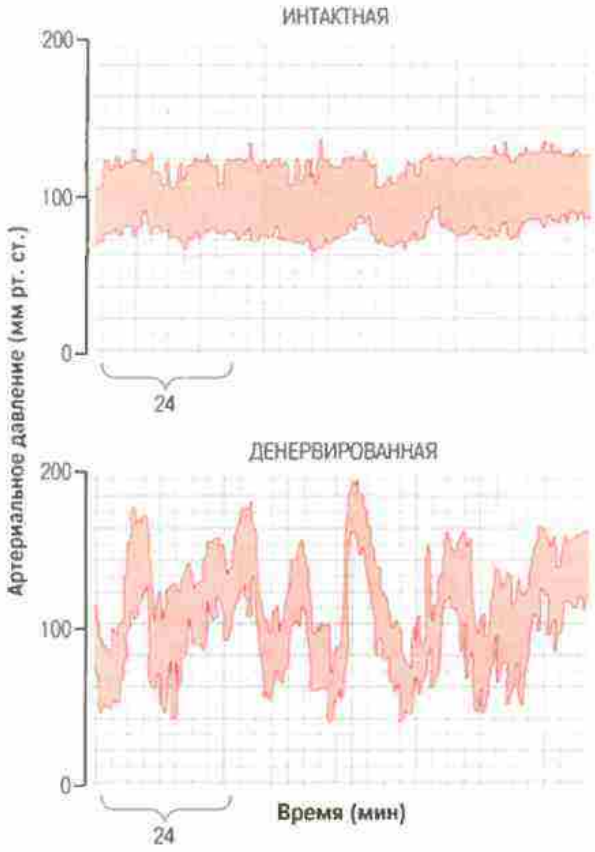


Рис. 18–8

Двухчасовая запись артериального давления у интактной собаки (верхняя кривая) и через несколько недель после денервации барорецепторов у этой же собаки (нижняя кривая) [Cowley A.W. Jr., Liard J.F., Guyton A.C. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. Circ Res 32:564, 1973] (предоставлено American Heart Association, Inc.)

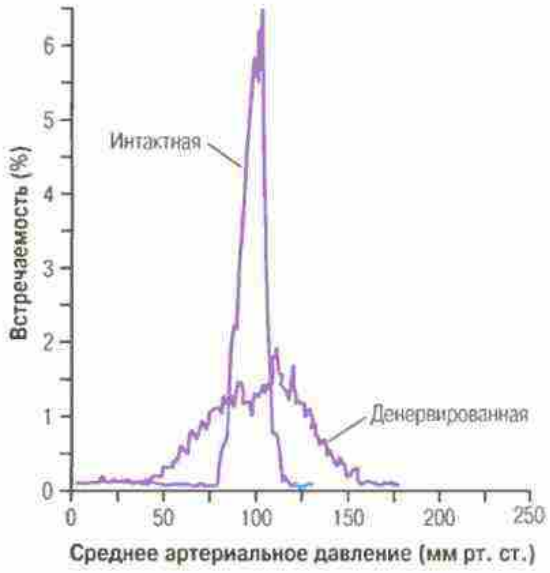


Рис. 18–9

Кривая распределения частот значений артериального давления за сутки у интактной собаки и через несколько недель после денервации барорецепторов у этой же собаки [Cowley A.W. Jr., Liard J.F., Guyton A.C. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. Circ Res 32:564, 1973] (предоставлено American Heart Association, Inc.)

шается во время диастолы. Более того, барорецепторы оказываются *более чувствительными к быстрым изменениям артериального давления*, чем к стационарному уровню давления. Так, например, если среднее артериальное давление установилось на уровне 150 мм рт. ст. и от этого уровня резко возрастает, то частота импульсов при этом может увеличиться в 2 раза по сравнению с импульсацией, характерной для стационарного уровня 150 мм рт. ст.

Сосудистые рефлексы, возникающие при раздражении барорецепторов. Когда импульсы от барорецепторов достигают пучка одиночного тракта, в продолговатом мозге происходит *торможение сосудосуживающего центра* и *возбуждение парасимпатических центров блуждающего нерва*. В результате происходит: (1) *расширение* вен и артериол в периферических отделах большого круга кровообращения; (2) *уменьшение частоты и силы сердечных сокращений*. Таким образом, возбуждение барорецепторов при повышении давления в артериях *вызывает рефлекторное снижение артериального давления* как за счет уменьшения периферического сопротивления, так и за счет уменьшения сердечного выброса. И наоборот, при снижении артериального давления возникает противоположная реакция, направленная на повышение артериального давления до нормального уровня.

На рис. 18–7 показано рефлекторное изменение артериального давления, вызванное окклюзией обеих общих сонных артерий. При этом происходит уменьшение давления в каротидном синусе, в результате барорецепторы этих зон не активируются и не оказывают тормозного влияния на сосудодвигательный центр. Активность сосудодвигательного центра становится намного выше обычной, что приводит к стойкому повышению аортального давления в течение 10 мин, т.е. в течение всего периода окклюзии сонных артерий. Прекращение окклюзии вызывает подъем давления в каротидном синусе — и барорецепторный рефлекс немедленно снижает аортальное давление даже ниже нормы (в качестве гиперкомпенсации). Еще через минуту давление устанавливается на нормальном уровне.

Функция барорецепторов при изменении положения тела в пространстве. Способность барорецепторов поддерживать относительно постоянное

артериальное давление в верхней части туловища особенно важно, когда человек встает после длительного нахождения в горизонтальном положении. Сразу после вставания артериальное давление в сосудах головы и верхней части туловища снижается, что могло бы привести к потере сознания. Однако снижение давления в области барорецепторов немедленно вызывает симпатическую рефлекторную реакцию, которая предотвращает снижение артериального давления в сосудах головы и верхней части туловища.

Буферная функция барорецепторной системы регуляции артериального давления. Поскольку барорецепторная система противостоит как повышению, так и понижению артериального давления, ее называют *буферной системой*, контролирующей давление, а нервы, идущие от барорецепторов, называют *буферными нервами*.

На рис. 18–8 показано значение буферной функции барорецепторов. Верхняя часть рисунка представляет собой запись артериального давления у собаки в течение 2 ч; нижняя часть — запись артериального давления у собаки, буферные нервы которой, идущие от синокаротидных и аортальных барорецепторов, перерезаны. Обратите внимание на резкие изменения давления у денервированной собаки в течение дня, когда животное совершает обычные действия: встает, ложится, принимает пищу, приходит в состояние возбуждения и др.

На рис. 18–9 показано распределение частот значений среднего артериального давления, записанного в течение 24 ч у интактной собаки и денервированной собаки. Обратите внимание, что у собаки с сохраненным барорецепторным механизмом среднее артериальное давление меняется мало: оно остается в пределах от 85 до 115 мм рт. ст. и бóльшую часть суток соответствует нормальному уровню 100 мм рт. ст. И наоборот, после денервации барорецепторов распределение частот выражается низкой кривой с широким основанием, т.к. давление меняется в широких пределах (в 2,5 раза), часто снижаясь до 50 мм рт. ст. и повышаясь до 160 мм рт. ст. Итак, мы видим чрезвычайную вариабельность давления при отсутствии артериальной барорецепторной буферной системы.

В заключение можно сказать, что главная задача артериальной барорецепторной системы — непрерывное, поминутное уменьшение колебаний артериального давления примерно на 1/3 по сравнению с теми колебаниями, которые происходят при отсутствии барорецепторного механизма.

Какова роль барорецепторов в долговременной регуляции артериального давления? Несмотря на то, что артериальные барорецепторы осуществляют непрерывный контроль над артериальным давлением, их значение для долговременной регуляции давления остается спорным. Причиной того, что многие физиологи считают этот механизм неэффективным для длительной регуляции артериального давления, является способность барорецепторов через 1–2 сут перестраиваться и привыкать к новому уровню давления. Так, если артериальное давление увеличивается от нормального уровня 100 мм рт. ст. до 160 мм рт. ст., частота импульсов, идущих от барорецепторов, первоначально увеличивается. В течение следующих нескольких минут частота генерации импульсов заметно уменьшается; затем постепенное снижение частоты продолжается еще 1–2 сут, и к концу этого срока частота генерации импульсов практически возвращается к первоначальному нормальному уровню, несмотря на то, что величина среднего артериального давления все еще остается равной 160 мм рт. ст. И наоборот, если давление падает до очень низкого уровня, первоначально импульсация от барорецепторов исчезает, но затем постепенно, в течение 1–2 сут, частота импульсов, идущих от барорецепторов, возвращается к исходному уровню.

Эта «перенастройка» рецепторов, очевидно, и делает барорецепторный механизм неспособным корректировать изменения артериального давления, если они сохраняются более чем несколько дней. Экспериментальные исследования, однако, позволяют предполагать, что полной перенастройки барорецепторов не происходит, и они могут участвовать в долговременной регуляции артериального давления в основном за счет влияния на активность симпатических нервов почек. Например, при длительном увеличении артериального давления барорецепторные рефлексы могут уменьшать активность симпатических нервов почек, что приводит к усиленной секреции натрия и воды почками. Это, в свою очередь, способствует уменьшению объема крови и возвращению артериального давления к нормальному уровню. Таким образом, долговременная регуляция среднего артериального давления с участием барорецепторов происходит при взаимодействии этого механизма с системой почечного контроля над давлением и количеством жидкости в организме (включающего специальные нервные и гуморальные механизмы). Это подробно обсуждается в главах 19 и 29.

Регуляция артериального давления с помощью каротидных и аортальных хеморецепторов. Влияние гипоксии на артериальное давление. С барорецепторной системой регуляции давления тесно связаны *хеморецепторные рефлексы*. Влияние этих двух систем сходны, однако хеморецепторы реагируют не на растяжение, а на изменение состава крови.

Хеморецепторы представляют собой клетки, чувствительные к недостатку кислорода, избытку углекислого газа и ионов водорода. Хеморе-

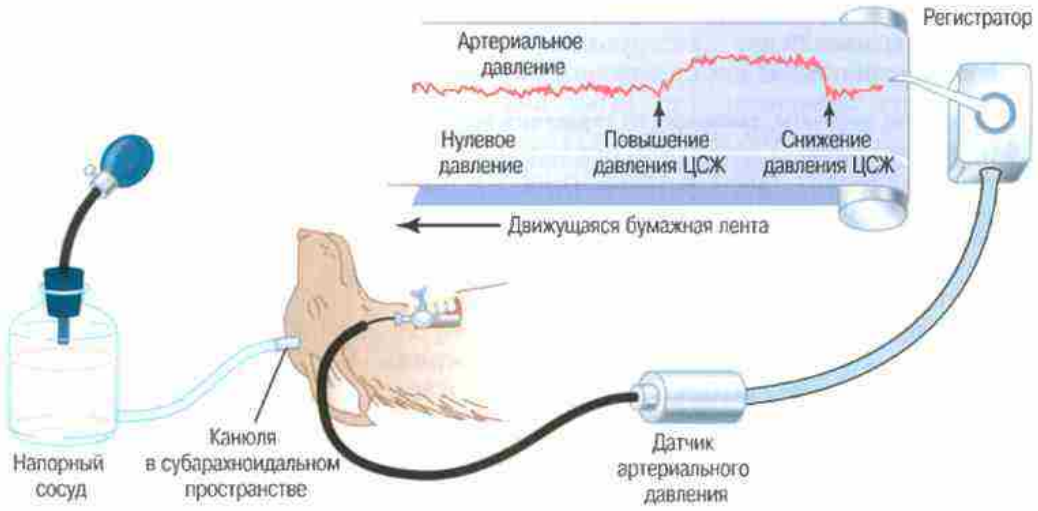


Рис. 18–10

Реакция Кушинга: быстрый подъем артериального давления в ответ на повышение давления цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)

цепторы находятся в маленьких *хеморецептивных органах* размером примерно 2 мм: в двух *каротидных тельцах* в области бифуркации общей сонной артерии и в двух-трех *аортальных тельцах*, расположенных вблизи аорты. Импульсы от хеморецепторов проводятся по волокнам блуждающих нервов и нервов Геринга (совместно с барорецепторными волокнами) к сосудодвигательному центру ствола головного мозга.

Каждое каротидное и аортальное тельце обильно снабжается кровью через небольшую питающую артерию, поэтому хеморецепторы находятся в постоянном контакте с артериальной кровью. Когда артериальное давление падает ниже определенного критического уровня, хеморецепторы возбуждаются, потому что уменьшение кровотока приводит к недостатку кислорода и накоплению углекислого газа и ионов водорода в хемочувствительных тельцах.

Сигналы от хеморецепторов *возбуждают* сосудодвигательный центр — и артериальное давление возвращается к нормальному уровню. Однако хеморецепторный рефлекс включается в регуляцию артериального давления только после падения давления до 80 мм рт. ст. и ниже и, следовательно, не может предотвратить снижение давления.

Функция хеморецепторов подробно изложена в главе 41, т.к. они в большей степени участвуют в *регуляции дыхания*, чем в регуляции артериального давления.

Предсердные рефлексы и рефлексы легочной артерии, которые принимают участие в регуляции артериального давления и других показателей гемодинамики. В стенке предсердий и легочной артерии имеются рецепторы растяжения, которые называют *рецепторами низкого давления*. Их функция сходна с функцией барорецепторов крупных артерий большого круга кровообращения. Рецепторы низкого давления играют важную роль в устранении колебаний артериального давления, связанных с изменением объема крови. Например, если 300 мл крови быстро вводят собаке с интактными рецепторами, артериальное давление у нее повышается только на 15 мм рт. ст. После денервации *артериальных барорецепторов* рост давления происходит на 40 мм рт. ст. Если же денервированы *рецепторы низкого давления*, артериальное давление возрастает на 100 мм рт. ст.

Таким образом, даже если рецепторы низкого давления в предсердиях и легочной артерии не могут оценить величину системного артериального давления, они в состоянии оценить давление крови в области низкого давления и его изменение при увеличении объема крови. При этом возникают рефлексы, которые параллельно с барорецепторными рефлексами делают систему регуляции артериального давления более совершенной.

Предсердные рефлексы, активирующие функции почек. Регуляция объема. Растяжение предсердий приводит к значительному рефлекторному расширению приносящих артериол в почечных клубочках. Кроме того, сигналы, которые от предсердий одновременно поступают и в гипоталамус, вызывают снижение секреции антидиуретического гормона (АДГ). Уменьшение сопротивления приносящих артериол способствует увеличению давления в капиллярах почечных клубочков, что, в свою очередь, увеличивает фильтрацию жидкости и поступление ее в систему почечных канальцев. Результатом этих двух эффектов (увеличения клубочковой фильтрации и уменьшения канальцевой реабсорбции) является усиление выведения жидкости почками и уменьшение объема циркулирующей крови до нормального уровня. (В главе 19 мы также увидим, что растяжение предсердий избыточным объемом крови оказывает гуморальное воздействие на почки: выделяется предсердный натрийуретический пептид, который стимулирует выделение натрия и воды почками и способствует возвращению объема крови к нормальному уровню.)

Все механизмы, которые возвращают объем крови к нормальной величине, являются в то же время механизмами регуляции системного артериального давления, т.к. избыточный объем крови ведет к увеличению сердечного выброса, а увеличение сердечного выброса, в свою очередь, ведет к повышению артериального давления.

Механизм рефлекторной регуляции объема обсудим в главе 29 наряду с другими механизмами контроля объема циркулирующей крови.

Предсердные рефлексы, влияющие на сердечный ритм (рефлексы Бейнбриджа). Увеличение предсердного давления приводит также к увеличению частоты сердечных сокращений, причем более чем на 75%. Часть этого эффекта обусловлена прямым растяжением области синусного узла. В главе 10 сказано, что растяжение клеток синусного узла увеличивает частоту генерации импульсов примерно на 15%. Остальные 40–60% ускорения ритма связаны с развитием рефлекторного ответа — так называемого *рефлекса Бейнбриджа.* Рецепторы растяжения предсердий посылают сигналы по чувствительным волокнам блуждающего нерва в продолговатый мозг. Из головного мозга эфферентные сигналы передаются по блуждающим и симпатическим нервам к сердцу, в результате увеличиваются частота и сила сердечных сокращений. Этот рефлекс препятствует накоплению и застою крови в венах, предсердиях и малом круге кровообращения.

Реакция центральной нервной системы на ишемию — влияние сосудодвигательного центра на системное артериальное давление в условиях уменьшения мозгового кровотока

Нервная регуляция артериального давления в основном обеспечивается рефлексами, возникающими при раздражении барорецепторов, хеморецепторов и рецепторов низкого давления, которые находятся в периферических сосудах вне головного мозга. Однако когда кровоснабжение сосудодвигательного центра, расположенного в нижней части мозгового ствола, снижается настолько, что возникает недостаток кислорода и питательных веществ (т.е. развивается *ишемия мозга*), нейроны сосудодвигательного центра реагируют на ишемию чрезвычайно сильным возбуждением. В результате системное артериальное давление увеличивается до максимального уровня, какое только может обеспечить насосная деятельность сердца. Полагают, что такая реакция развивается из-за того, что слишком медленный ток крови не способен удалять углекислый газ из тканей мозга, в том числе из стволовой области. Накопление углекислого газа в этой области мозга приводит к мощной стимуляции сосудодвигательного центра, а также симпатических центров иннервации сердца и сосудов.

Возможно, в стимуляции сосудодвигательного центра участвуют и другие метаболиты, такие как молочная кислота и другие кислоты. Резкое повышение артериального давления в ответ на ишемию мозга известно как *реакция ЦНС на ишемию.*

Выраженность ишемической реакции сосудодвигательного центра чрезвычайно велика: этот механизм способен за 10 мин увеличить среднее артериальное давление до 250 мм рт. ст. *Степень*

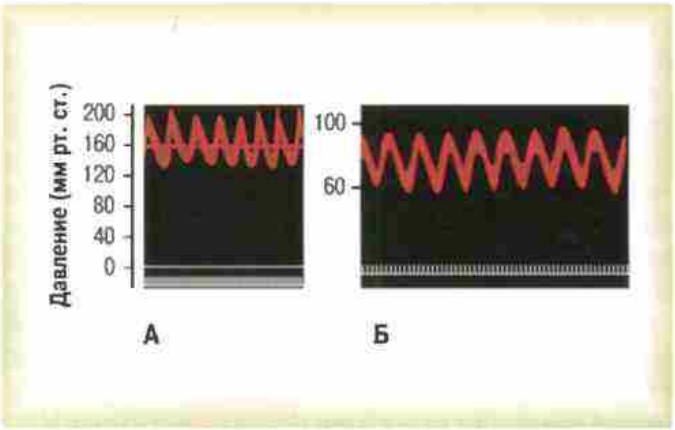


Рис. 18–11

А. Сосудодвигательные волны, вызванные колебаниями ишемической реакции ЦНС. **Б.** Сосудодвигательные волны, вызванные колебаниями активности барорецепторного механизма

симпатического сосудосуживающего влияния, вызванного ишемией мозга, настолько велика, что просвет многих периферических сосудов полностью или почти полностью перекрывается. В этом случае, например, почки практически перестают выделять мочу, потому что почечные артериолы сужаются под влиянием симпатических импульсов. Таким образом, *в основе реакции ЦНС на ишемию лежит максимальная активация симпатической сосудосуживающей системы.*

Значение реакции ЦНС на ишемию для регуляции артериального давления. Несмотря на мощный механизм ишемической реакции ЦНС, он не имеет решающего значения, пока артериальное давление не упадет до 60 мм рт. ст. и ниже (т.е. гораздо ниже нормального уровня). Пик симпатической стимуляции наблюдается при величине давления 15–20 мм рт. ст. Таким образом, эту реакцию нельзя назвать нормальным физиологическим механизмом регуляции артериального давления. Наоборот, особенность этой реакции заключается в том, что она является экстренной, аварийной системой регуляции давления, которая действует очень быстро и сильно, предотвращая дальнейшее падение давления и мозгового кровотока до уровня, близкого к летальному. Недаром ишемическую реакцию ЦНС называют последней «линией обороны».

Реакция Кушинга. *Реакция Кушинга* представляет собой специфический тип реакции ЦНС на ишемию. В этом случае ишемия мозга развивается в результате повышения давления цереброспинальной жидкости, окружающей мозг в черепной коробке. Например, когда внутричерепное давление увеличивается и становится равным артериальному давлению, происходит сдавливание мозга и его артерий. Это обусловливает уменьшение кровоснабжения мозга, и начинается ишемическая реакция ЦНС, которая приводит к повышению артериального давления. Как только артериальное давление становится выше внутричерепного давления, мозговой кровоток во-

зобновляется, и ишемия мозга частично преодолевается. Таким образом происходит переход артериального давления на новый уровень, который должен быть несколько выше внутричерепного давления, чтобы кровь могла протекать через ткани мозга. На рис. 18–10 показана типичная реакция Кушинга, возникшая у подопытного животного в результате введения жидкости под давлением в полость черепа. Реакция Кушинга предохраняет жизненно важные центры головного мозга от гипоксии и нарушений метаболизма даже в тех случаях, когда высокое внутричерепное давление способно сдавить мозговые артерии.

Особые механизмы нервной регуляции артериального давления

Роль соматических нервов и скелетных мышц в увеличении сердечного выброса и артериального давления

Быстрая нервная регуляция системы кровообращения осуществляется автономной нервной системой, но существуют, по меньшей мере, две ситуации, в которых соматические нервы и скелетные мышцы играют важную роль в регуляции гемодинамики.

Брюшной компрессионный рефлекс. Когда возникают барорецепторные и хеморецепторные рефлексы, нервные импульсы поступают не только к сердцу и сосудам, но и к скелетным мышцам по соматическим двигательным нервам. Особую роль играют мышцы брюшной стенки. Их сокращение приводит к сдавлению (компрессии) всех внутрибрюшных венозных резервуаров, что способствует перемещению крови из внутрибрюшной венозной системы к сердцу. В результате увеличивается приток венозной крови к сердцу, а следовательно, и сердечный выброс. Этот механизм называют *брюшным компрессионным рефлексом*. Влияние этого рефлекса на гемодинамику такое же, как и влияние симпатической сосудосуживающей импульсации, вызывающей сужение вен: увеличение и сердечного выброса, и артериального давления. Брюшной компрессионный рефлекс, возможно, имеет большее значение, чем считалось ранее. Хорошо известно, например, что люди, скелетные мышцы которых парализованы, склонны к гипотензивным кризам в отличие от людей с нормально функционирующей мускулатурой.

Увеличение сердечного выброса и артериального давления, вызванные сокращениями скелетных мышц при физической нагрузке. При физической нагрузке, когда скелетные мышцы сокращаются, происходит сдавление кровеносных сосудов. Даже напряжение, предшествующее нагрузке, сдавливает сосуды мышц и брюшной полости. В результате происходит перемещение крови из периферических сосудов к сердцу и легким, а следовательно, увеличение сердечного выброса. Этот механизм может вызвать увеличение сердечного выброса в 5–7 раз, что иногда наблюдается при тяжелой физической нагрузке. Увеличение сердечного выброса, в свою очередь, приводит к увеличению артериального давления от нормального уровня 100 мм рт. ст. до 130 и даже 160 мм рт. ст.

Дыхательные волны артериального давления

Во время дыхательного цикла артериальное давление волнообразно повышается и понижается на 4–6 мм рт. ст. Это так называемые *дыхательные волны* артериального давления. Дыхательные волны появляются в результате нескольких совершенно разных причин.

1. Импульсы, которые возникают в дыхательном центре продолговатого мозга, во время каждого дыхательного цикла иррадиируют к нейронам сосудодвигательного центра.
2. Каждый раз, когда человек делает вдох, давление в грудной полости становится более отрицательным, чем обычно. Это приводит к растяжению кровеносных сосудов органов грудной клетки. По этой причине объем крови, поступающий в левые отделы сердца, временно уменьшается, а следовательно, уменьшаются и сердечный выброс, и артериальное давление.
3. Изменение давления во внутригрудных сосудах, связанное с дыхательными движениями, вызывает возбуждение предсердных и сосудистых рецепторов растяжения.

Взаимодействие перечисленных факторов, вызывающих формирование дыхательных волн артериального давления, с трудом поддается анализу, тем не менее, факты свидетельствуют о том, что обычно давление увеличивается в начале выдоха и уменьшается в течение остальной части дыхательного цикла. При глубоком форсированном дыхании давление может измениться на 20 мм рт. ст. в течение дыхательного цикла.

Сосудодвигательные волны артериального давления — колебание активности рефлекторных механизмов, контролирующих давление

Во время регистрации артериального давления у животных, кроме небольших дыхательных волн, нередко появляются более выраженные волны амплитудой от 10 до 40 мм рт. ст., которые нарастают и опускаются гораздо медленнее, чем дыхательные волны. Продолжительность такого цикла у наркотизированных собак достигает 26 сек, в то время как у ненаркотизированного человека она может быть 7–10 сек. Эти волны называют *сосудодвигательными волнами*, или *волнами Мэйера*. Регистрация такого рода волн показана на рис. 18–11. Причиной появления сосудодвигательных волн является колебание активности одного или более регуляторных механизмов, контролирующих давление. Такими механизмами могут быть следующие.

Колебание активности барорецепторных и хеморецепторных рефлекторных механизмов. Сосудодвигательные волны на рис. 18–11Б часто регистрируются в экспериментальных исследованиях, хотя обычно они имеют меньшую амплитуду. Они возникают главным образом из-за колебания активности *барорецепторных механизмов.* При этом высокое артериальное давление возбуждает барорецепторы, что приводит к торможению симпатических нервных центров и снижению давления через несколько секунд. Снижение давления, в свою очередь, уменьшает стимуляцию барорецепторов — и активность сосудодвигательного центра возрастает, что опять ведет к повышению артериального давления, причем не мгновенно, а через несколько секунд. С повышением давления начинается новый цикл формирования медленной волны давления.

Активность *хеморецепторных механизмов* также претерпевает колебания, чаще всего параллельно с колебаниями активности барорецепторных механизмов. Возможно, именно это становится причиной появления сосудодвигательных волн на фоне низкого артериального давления (от 40 до 80 мм рт. ст.), когда хеморецепторный контроль над гемодинамикой становится ведущим, в то время как барорецепторный контроль существенно слабеет.

Колебания ишемической реакции ЦНС. На рис. 18–11А медленные волны на кривой артериального давления возникли благодаря колебаниям активности центральных механизмов, ответственных за ишемическую реакцию ЦНС. В данном эксперименте давление цереброспинальной жидкости увеличилось до 160 мм рт. ст., что привело к сдавлению мозговых сосудов и вызвало подъем артериального давления до 200 мм рт. ст. Поскольку кровоток в мозговых сосудах возобновился и проявления ишемии уменьшились, активность симпатической нервной системы снизилась. Это привело к быстрому снижению артериального давления, прекращению мозгового кровотока и развитию ишемии головного мозга. Ишемия мозга спровоцировала новый подъем артериального давления, и начался новый цикл данного колебательного процесса, который продолжался все время, пока внутричерепное давление оставалось высоким.

Таким образом, любой рефлекторный механизм регуляции артериального давления может проявлять колебания активности, если интенсивность сигналов обратной связи окажется достаточно сильной, а ответная реакция на изменение возбуждения рецепторов будет запаздывающей, отставленной во времени. Формирование сосудодвигательных волн имеет важное теоретическое значение. Оно показывает, что рефлекторные механизмы регуляции артериального давления подчиняются тем же законам, которые действуют в механических и электрических контролирующих системах. Например, если сигналы обратной связи в механизме автопилота самолета окажутся слишком сильными, а время выполнения команды задержанным, самолет начнет «рыскать» из стороны в сторону, а не лететь по прямому курсу.

Литература

Antunes-Rodrigues J., De Castro M., Elias L.L.K. et al. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. Physiol Rev 84: 169, 2004.

Cao W.H., Fan W., Morrison S.F. Medullary pathways mediating specific sympathetic responses to activation of dorsomedial hypothalamus. Neuroscience 126:229, 2004.

Cowley A.W. Jr., Guyton A.C. Baroreceptor reflex contribution in angiotensin II–induced hypertension. Circulation 50:61, 1974.

DiBona G.F. Peripheral and central interactions between the renin-angiotensin system and the renal sympathetic nerves in control of renal function. Ann N Y Acad Sci 940:395, 2001.

DiCarlo S.E., Bishop V.S. Central baroreflex resetting as a means of increasing and decreasing sympathetic outflow and arterial pressure. Ann N Y Acad Sci 940:324, 2001.

Esler M., Lambert G., Brunner-La Rocca H.P. et al. Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans: translation from pathophysiology into clinical practice. Acta Physiol Scand 177:275, 2003.

Felder R.B., Francis J., Zhang Z.H. et al. Heart failure and the brain: new perspectives. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R259, 2003.

Floras J.S. Arterial baroreceptor and cardiopulmonary reflex control of sympathetic outflow in human heart failure. Ann N Y Acad Sci 940:500, 2001.

Goldstein D.S., Robertson D., Esler M. et al. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. Ann Intern Med 137:753, 2002.

Guyton A.C. Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.

Hall J.E., Hildebrandt D.A., Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. Am J Hypertens 14:103S, 2001.

Ketch T., Biaggioni I., Robertson R., Robertson D. Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. Circulation 105:2518, 2002.

Krieger E.M., Da Silva G.J., Negrao C.E. Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. Ann N Y Acad Sci 940:338, 2001.

Lohmeier T.E., Lohmeier J.R., Warren S. et al. Sustained activation of the central baroreceptor pathway in angiotensin hypertension. Hypertension 39:550, 2002.

Lohmeier T.E. The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. Am J Hypertens 14:147S, 2001.

Malpas S.C. What sets the long-term level of sympathetic nerve activity: is there a role for arterial baroreceptors? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 286:R1, 2004.

Mifflin S.W. What does the brain know about blood pressure? News Physiol Sci 16:266, 2001.

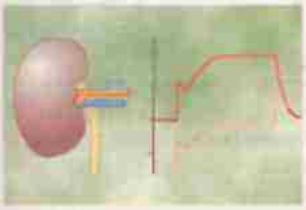
Morrison S.F. Differential control of sympathetic outflow. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 281:R683, 2001.

Sved A.F., Ito S., Sved J.C. Brainstem mechanisms of hypertension: role of the rostral ventrolateral medulla. Curr Hypertens Rep 5:262, 2003.

Thrasher T.N. Unloading arterial baroreceptors causes neurogenic hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 282:R1044, 2002.

Zucker I.H., Wang W., Pliquett R.U. et al. The regulation of sympathetic outflow in heart failure. The roles of angiotensin II, nitric oxide, and exercise training. Ann N Y Acad Sci 940:431, 2001.

Ведущая роль почек в долговременной регуляции артериального давления и развитии гипертонии. Объединенная система регуляции давления



Краткосрочная регуляция артериального давления осуществляется за счет влияния симпатической нервной системы на общее периферическое сопротивление и емкость сосудов, а также на сердечную деятельность (см. главу 18).

В организме, однако, существует мощный механизм регуляции артериального давления, эффективность которого проявляется в течение недель и даже месяцев. Этот долговременный контроль над артериальным давлением тесно связан с поддержанием постоянства объема жидкости в организме, который, в свою очередь, определяется соотношением между поступлением жидкости в организм и выделением жидкости из организма. Для нормальной жизнедеятельности необходимо, чтобы приход и расход жидкости были строго сбалансированы. Эту задачу выполняет система нервной и гуморальной регуляции, в том числе и местные почечные механизмы, регулирующие выведение воды и соли. В этой главе обсуждается ведущая роль долговременной регуляции кровяного давления с участием почечных механизмов.

Почечная система регуляции объема жидкости в организме контролирует артериальное давление

Почечная система регуляции объема жидкости в организме, контролирующая артериальное давление, в сущности, проста: когда в организме увеличивается объем внеклеточной жидкости, происходит увеличение объема крови и артериального давления. При увеличении артериального давления почки выводят избыток жидкости из организма — и давление возвращается к нормальному уровню.

В процессе филогенетического развития животных прямой почечный механизм регуляции артериального давления является простейшим, а у низших позвоночных — единственным (например, у миксин). У этих низших морских животных класса круглоротых уровень артериального давления низкий (лишь 8–14 мм рт. ст.) и меняется прямо пропорционально объему крови. Миксины постоянно потребляют морскую воду, которая абсорбируется в кровь, повышая и объем, и давление крови. Однако, как только давление оказывается слишком высоким, почки выделяют избыток жидкости с мочой и нормализуют давление. При низком уровне давления почки выделяют жидкости мень-

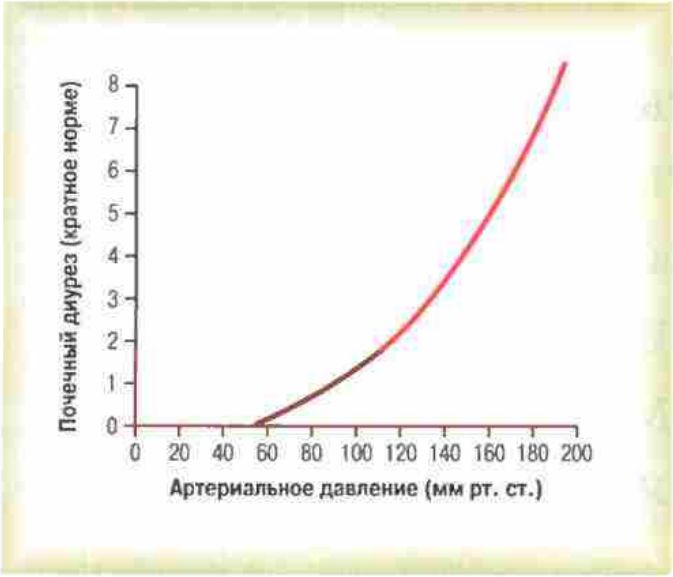


Рис. 19–1

Зависимость объема мочи, выделяемого изолированной почкой, от величины артериального давления. Показано увеличение диуреза при повышении артериального давления

ше, чем поглощает животное. В этом случае непрерывное потребление воды приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости, объема крови и давления до более высокого уровня.

В процессе эволюции этот простейший механизм регуляции артериального давления сохранился и у человека. Почки у человека так же выделяют больше или меньше воды и соли в зависимости от величины артериального давления, как и у миксин. Например, повышение артериального давления у человека лишь на несколько миллиметров ртутного столба способно увеличить выделение воды в 2 раза (так называемый *гипертензивный*, или *прессорный, диурез*) и выделение соли также в 2 раза (*гипертензивный натрийурез*).

У человека, как и у низших животных, почечная система регуляции объема жидкости в организме является основным механизмом долговременного контроля артериального давления. Однако в процессе эволюции неоднократно происходило усовершенствование этого механизма для более точного контроля над давлением. Особо важным усовершенствованием, как мы увидим позже, оказалось развитие ренин-ангиотензиновой системы.

Количественная оценка гипертензивного диуреза, лежащего в основе регуляции артериального давления

На рис. 19–1 показано влияние уровня артериального давления на мочеотделение изолированной почки: по мере роста артериального давления объем выделяемой мочи увеличивается.

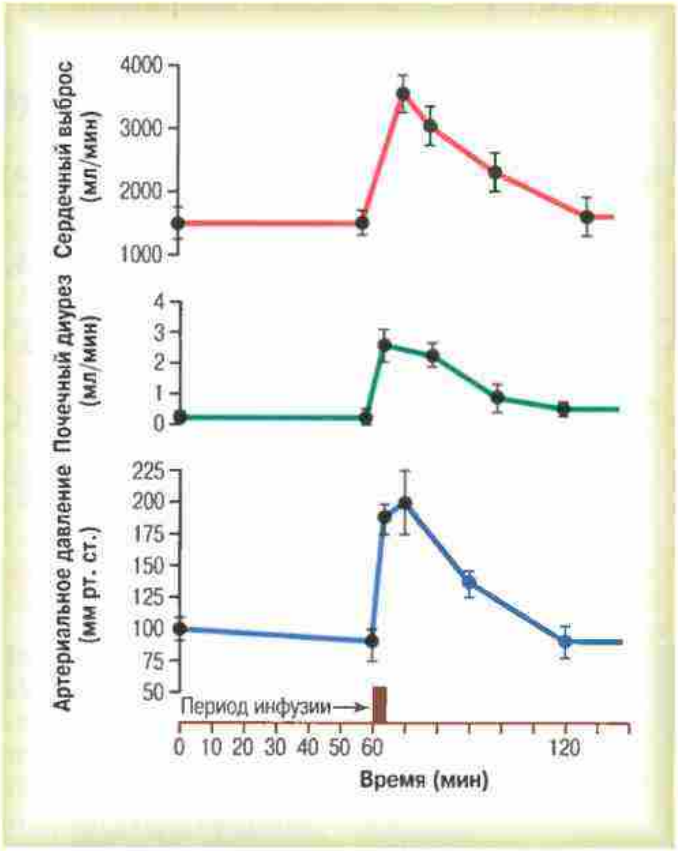


Рис. 19–2

Увеличение сердечного выброса, объема выделяемой мочи и артериального давления в ответ на увеличение объема крови у собак с заблокированными механизмами рефлекторной регуляции артериального давления. Показано возвращение артериального давления к нормальному уровню благодаря усиленному диурезу в течение 1 ч (предоставлено W. Dobbs)

Это явление получило название *гипертензивного диуреза*. Кривую, представленную на рисунке, называют *кривой диуреза*, или *функциональной почечной кривой*. У человека при уровне артериального давления 50 мм рт. ст. моча не образуется, при уровне давления 100 мм рт. ст. диурез в норме, а при уровне 200 мм рт. ст. диурез увеличивается в 6–8 раз по сравнению с нормой. Кроме того, происходит увеличение не только объема выделяемой мочи, но и выведения натрия, т.е. *гипертензивный натрийурез*.

Эксперимент, показывающий значение почечных механизмов регуляции объема жидкости в организме для контроля над артериальным давлением. На рис. 19–2 представлены результаты экспериментальных исследований, в которых все рефлекторные механизмы регуляции артериального давления у собак были заблокированы. Артериальное давление у таких животных повысили путем быстрого внутривенного вливания 400 мл крови. Это привело к увеличению сердечного выброса примерно в 2 раза и увеличению среднего артериального давления до 205 мм рт. ст. (т.е. на 115 мм рт. ст. выше нормального уровня в покое). На средней кривой показано влияние возросшего арте-

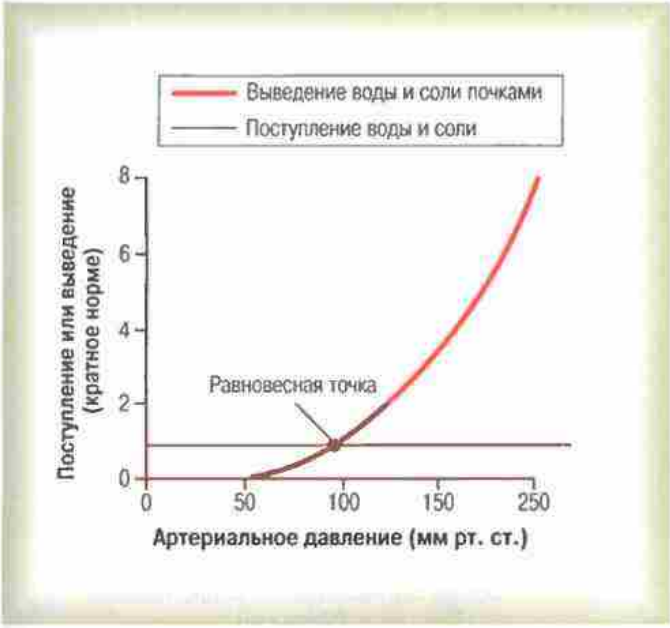


Рис. 19–3

Анализ механизмов регуляции артериального давления путем совмещения кривой «выведение воды и соли почками» и кривой «поступление воды и соли». Равновесная точка указывает на уровень, к которому артериальное давление возвращается регуляторными механизмами. (Небольшое количество соли и воды, которое выделяется помимо почек, не учитывается в этом и других рисунках данной главы.)

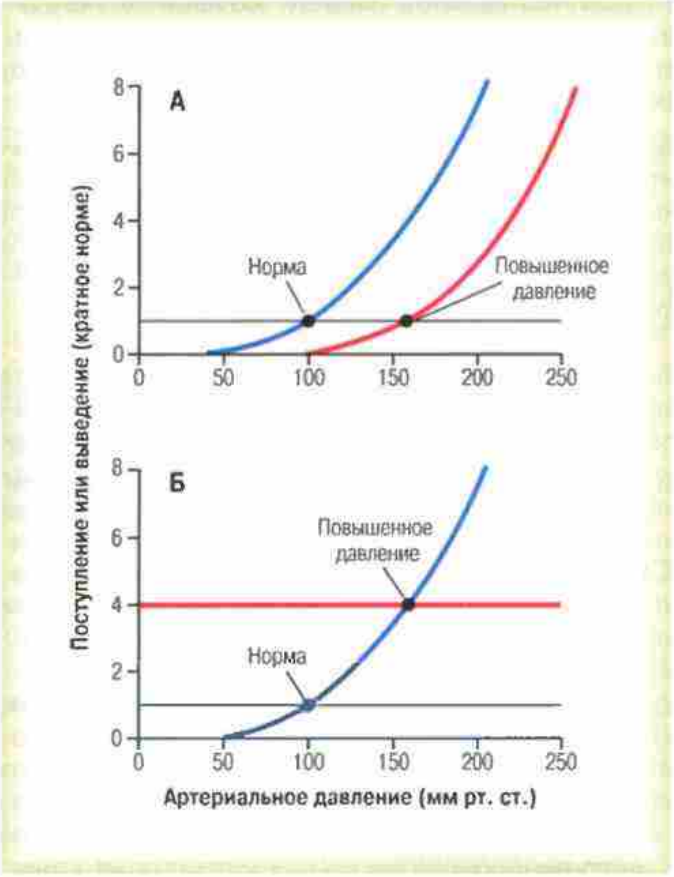


Рис. 19–4

Два пути, благодаря которым возможно повышение артериального давления. **А.** За счет сдвига кривой почечного диуреза вправо, к более высокому уровню давления. **Б.** За счет увеличения поступления в организм воды и соли

риального давления на объем выделенной мочи: диурез увеличился в 12 раз. Благодаря усиленному выведению жидкости с мочой сердечный выброс и артериальное давление в течение 1 ч вернулись к нормальному уровню. На этом примере наглядно видна исключительная способность почек снижать артериальное давление до нормы путем выведения из организма большого объема жидкости.

Графический анализ регуляции артериального давления почечным механизмом контроля над объемом жидкости, организованным по принципу обратной связи (с неограниченным временем действия). На рис. 19–3 показан графический метод, который использован для анализа регуляции артериального давления почечным механизмом контроля над объемом жидкости в организме. Анализ проводится с помощью двух пересекающихся кривых: (1) кривая, которая отражает выведение воды и соли почками в зависимости от величины артериального давления (та же, что на рис. 19–1); (2) кривая (вернее, прямая), которая отражает поступление в организм воды и соли.

В норме выведение воды и соли почками должно быть равно поступлению воды и соли в организм. Обратите внимание, что только в точке пересечения двух кривых на рис. 19–3 выведение воды и соли соответствует поступлению их в организм. Это так называемая *равновесная точка.* Давайте проследим, что случится, если артериальное давление изменится по сравнению с уровнем давления, соответствующим равновесной точке.

Предположим, что артериальное давление увеличилось до 150 мм рт. ст. На графике видно, что при этом выведение воды и соли почками увеличилось в 3 раза по сравнению с поступлением их в организм. Это значит, что организм теряет жидкость, объем крови уменьшается, и артериальное давление снижается. Такой «отрицательный баланс» жидкости сохраняется все время, *пока давление не вернется точно к равновесному уровню.* Даже если артериальное давление всего на 1 мм рт. ст. выше равновесного уровня, потери жидкости превышают их поступление в организм и давление продолжает понижаться.

Если артериальное давление окажется ниже равновесной точки, поступление воды и соли в организм начинает превышать потери воды и соли почками. Таким образом, объем жидкости в организме увеличивается, артериальное давление растет, пока не вернется *точно* к равновесному уровню. Возвращение артериального давления *всегда к одному и тому же постоянному уровню* (соответствующему равновесной точке)

и является главной задачей почечного регуляторного механизма, организованного по принципу *обратной связи с неограниченным временем действия.*

Два фактора определяют постоянный уровень артериального давления. На рис. 19–3 можно видеть, что два основных длительно действующих фактора определяют стабильный уровень артериального давления. Это можно объяснить следующим образом.

Все время, пока обе кривые, отражающие (1) выведение воды и соли почками и (2) поступление воды и соли в организм, остаются такими, какими они показаны на рис. 19–3, среднее артериальное давление поддерживается на постоянном уровне 100 мм рт. ст. Этот уровень давления на графике соответствует равновесной точке. Существуют только два способа изменить давление относительно уровня 100 мм рт. ст. Один из них — сдвиг кривой почечного диуреза (например, вправо, как показано на рисунке). Другой — изменение поступления воды и соли в организм. Другими словами, два основных фактора, определяющих постоянный уровень артериального давления, следующие.

1. Степень колебания величины почечного диуреза.
2. Уровень поступления воды и соли в организм.

Участие этих двух факторов в регуляции артериального давления отражено на рис. 19–4. На рис. 19–4А патологические изменения функции почек привели к сдвигу кривой почечного диуреза по оси давления вправо на 50 мм рт. ст. Обратите внимание, что равновесная точка также сместилась на 50 мм рт. ст. выше нормы. Таким образом, сдвиг кривой почечного диуреза к новому уровню давления буквально через несколько дней приводит к стойкому изменению артериального давления, соответствующему этому новому уровню.

На рис. 19–4Б показано, что изменение уровня поступления воды и соли в организм также приводит к изменению артериального давления. В данном случае поступление воды и соли в организм увеличилось в 4 раза — и равновесная точка сместилась к уровню давления 160 мм рт. ст., что на 60 мм рт. ст. выше нормы. И наоборот, снижение потребления воды и соли снижает артериальное давление.

Таким образом, *невозможно изменить постоянный уровень среднего артериального давления*, не изменив одного или обоих основных факторов, определяющих уровень артериального давления: (1) уровень потребления соли и воды или (2) почечную функциональную кривую вдоль оси давления. Однако если любой из этих факторов изменится, артериальное давление впоследствии будет удерживаться на новом

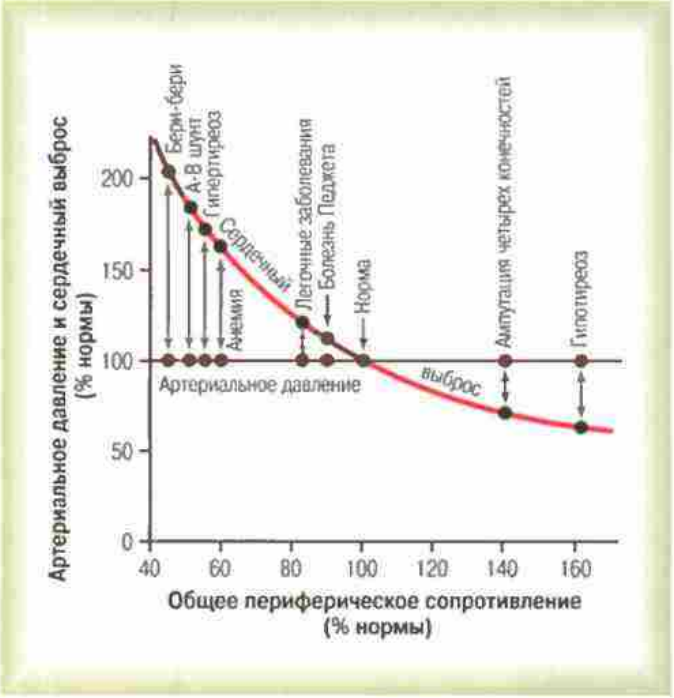


Рис. 19–5

Влияние общего периферического сопротивления на уровень артериального давления и величину сердечного выброса в различных клинических условиях. Во всех случаях почки функционируют нормально. Обратите внимание, что изменение общего периферического сопротивления приводит к тем или иным изменениям сердечного выброса, однако во всех случаях не влияет на уровень артериального давления [Guyton A.C. Arterial Pressure and Hypertention. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980]

уровне — уровне давления, соответствующего точке пересечения измененных кривых.

При неизменном поступлении жидкости в организм и нормальной функции почек увеличение общего периферического сопротивления не может привести к стойкому повышению системного артериального давления

Сейчас читателю представится возможность проверить, понимает ли он, как почечный механизм контроля над объемом жидкости в организме участвует в регуляции артериального давления. Вспомним основное уравнение, характеризующее артериальное давление: *артериальное давление* равно *сердечному выбросу*, умноженному на *общее периферическое сопротивление.* Становится ясно, что увеличение общего периферического сопротивления должно приводить к повышению артериального давления. И действительно, *когда общее периферическое сопротивление внезапно увеличивается*, артериальное давление немедленно повышается. Однако если почки функционируют нормально, высокий уровень артериального давления поддерживается недолго. Давление возвращается к нормальному уровню примерно через день. Почему?

Рис. 19–6

Последовательные этапы механизма, благодаря которому увеличение объема внеклеточной жидкости приводит к повышению артериального давления. Обратите особое внимание на то, что увеличение сердечного выброса оказывает как прямое влияние на уровень артериального давления, так и непрямое влияние, увеличивая сначала общее периферическое сопротивление

Ответ на этот вопрос следующий: увеличение сопротивления всех сосудистых областей организма, а *не только почек*, не приводит к смещению равновесной точки и уровня давления, контролируемого почками (см. рис. 19–3 и 19–4). Наоборот, почки немедленно начинают реагировать на рост артериального давления усиленным выведением натрия и воды. Через несколько часов большое количество воды и соли покидают организм, и это продолжается до тех пор, пока артериальное давление не вернется к уровню, соответствующему равновесной точке.

Чтобы убедиться, что изменение общего периферического сопротивления не может вызвать длительного сдвига уровня артериального давления, изучите рис. 19–5. На рисунке показаны величины сердечного выброса и артериального давления в различных клинических условиях, при которых *общее периферическое сопротивление на длительный срок* уменьшается или увеличивается по сравнению с нормой, в то время как экскреция воды и соли почками остается нормальной. Обратите внимание, что во всех этих случаях артериальное давление остается практически нормальным.

Довольно часто, однако, увеличение общего периферического сопротивления *приводит к увеличению сопротивления почечных сосудов*, что меняет функции почек и может стать причиной гипертензии за счет сдвига почечной функциональной кривой в сторону более высокого давления, как показано на рис. 19–4А. Подобный пример мы увидим далее в этой главе, когда будем обсуждать развитие гипертензии, вызванной сосудосуживающими механизмами. При этом важно, что причиной гипертензии является *увеличение почечного сосудистого сопротивления*, а не общего периферического сопротивления!

Увеличение объема жидкости может привести к подъему артериального давления за счет увеличения сердечного выброса или общего периферического сопротивления

Общий механизм, благодаря которому увеличение объема внеклеточной жидкости приводит к подъему артериального давления, дан на рис. 19–6. Последовательные этапы этого механизма следующие: (1) увеличение объема внеклеточной жидкости приводит к (2) увеличению объема крови, что (3) вызывает повышение среднего давления наполнения в системе кровообращения, а следовательно, (4) увеличивает венозный возврат крови к сердцу, что, в свою очередь, ведет к (5) увеличению сердечного выброса, благодаря чему (6) увеличивается артериальное давление.

Обратите особое внимание на то, что в данной схеме имеются два пути повышения артериального давления при увеличении сердечного выброса. Один из них связан с прямым влиянием величины сердечного выброса на артериальное давление. Другой путь является непрямым. Он связан с увеличением общего периферического сопротивления, которое происходит благодаря механизмам *ауторегуляции* кровотока. Этот второй эффект нуждается в дополнительном объяснении.

Вспомним, что каждый раз, когда увеличивается кровоток в тканях, происходит местное сужение сосудов (см. главу 17). При этом тканевой кровоток уменьшается, возвращаясь к прежнему уровню. Это явление получило название *ауторегуляции*, т.е. регуляции местного кровотока самими тканями. Когда избыточный объем крови приводит к увеличению сердечного выброса и кровоток увеличивается во всех органах и тканях, механизм ауторегуляции вызывает сужение кровеносных сосудов повсеместно, во всех органах и тканях. Это и приводит к увеличению общего периферического сопротивления.

И наконец, поскольку артериальное давление равно *сердечному выбросу*, умноженному на *общее периферическое сопротивление*, такое вторичное увеличение общего периферического

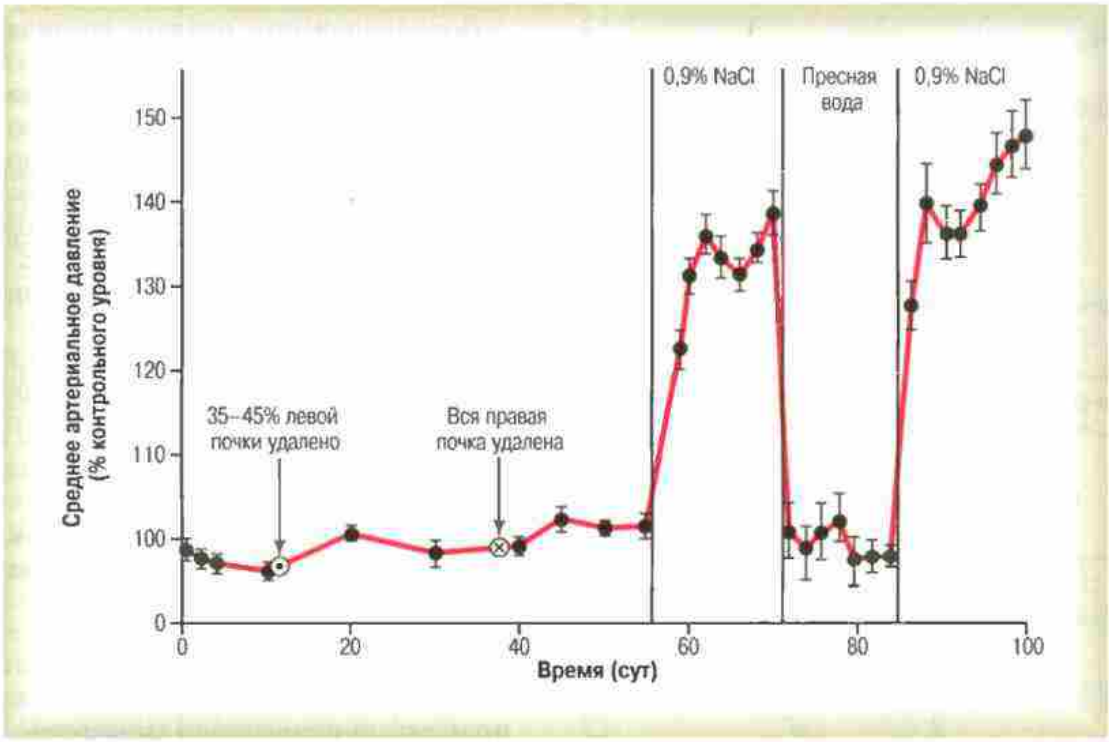


Рис. 19–7

Влияние на артериальное давление употребления 0,9-процентного солевого раствора вместо пресной воды у четырех собак, у которых было удалено 70% массы почечной ткани [Langston J.B., Guyton A.C., Douglas B.H., Dorsett P.E. Circ Res 12:508, 1963] (предоставлено American Heart Association, Inc.)

сопротивления в результате ауторегуляции приводит к значительному повышению артериального давления. Например, увеличение сердечного выброса только на 5–10% способно повысить среднее артериальное давление от нормального уровня 100 мм рт. ст. до 150 мм рт. ст. (В действительности незначительное повышение сердечного выброса часто вообще не поддается измерению, но тем не менее приводит к повышению давления.)

Значение NaCl в регуляции артериального давления с участием почечного контроля над объемом жидкости в организме

До сих пор мы подчеркивали значение объема жидкости в регуляции артериального давления, однако экспериментальные исследования показывают, что увеличение потребления соли, вероятно, влияет на уровень давления еще в большей степени, чем увеличение потребления воды. Причиной этого является быстрая экскреция чистой воды почками, в то время как соль не может выводиться почками так же легко. Накопление соли в организме, в свою очередь, способствует увеличению объема внеклеточной жидкости. Для этого существуют две основные причины.

1. Избыток соли во внеклеточной жидкости увеличивает ее осмоляльность. Это стимулирует центр жажды головного мозга и увеличивает потребление воды, что необходимо для возвращения концентрации соли к нормальной величине. При этом объем внеклеточной жидкости увеличивается.
2. Увеличение осмоляльности при избытке соли во внеклеточной жидкости стимулирует гипоталамо-гипофизарный механизм секреции *антидиуретического гормона* (см. главу 28). Антидиуретический гормон приводит к усиленной реабсорбции воды в почечных канальцах. При этом уменьшается объем выделяемой мочи, но увеличивается объем внеклеточной жидкости.

Таким образом, благодаря этим механизмам накопление соли в организме и определяет объем внеклеточной жидкости. Поскольку незначительное увеличение объема внеклеточной жидкости и объема крови способно существенно повысить артериальное давление, даже небольшое избыточное количество соли в организме приводит к заметному повышению артериального давления.

Хроническая гипертензия (высокое кровяное давление), вызванная нарушением экскреторной функции почек

Когда говорят, что у больного *хроническая гипертензия* (или *высокое кровяное давление*), это значит, что *среднее артериальное давление* больного выше верхней границы нормального показателя. Среднее артериальное давление выше 110 мм рт. ст. (нормальный показатель око-

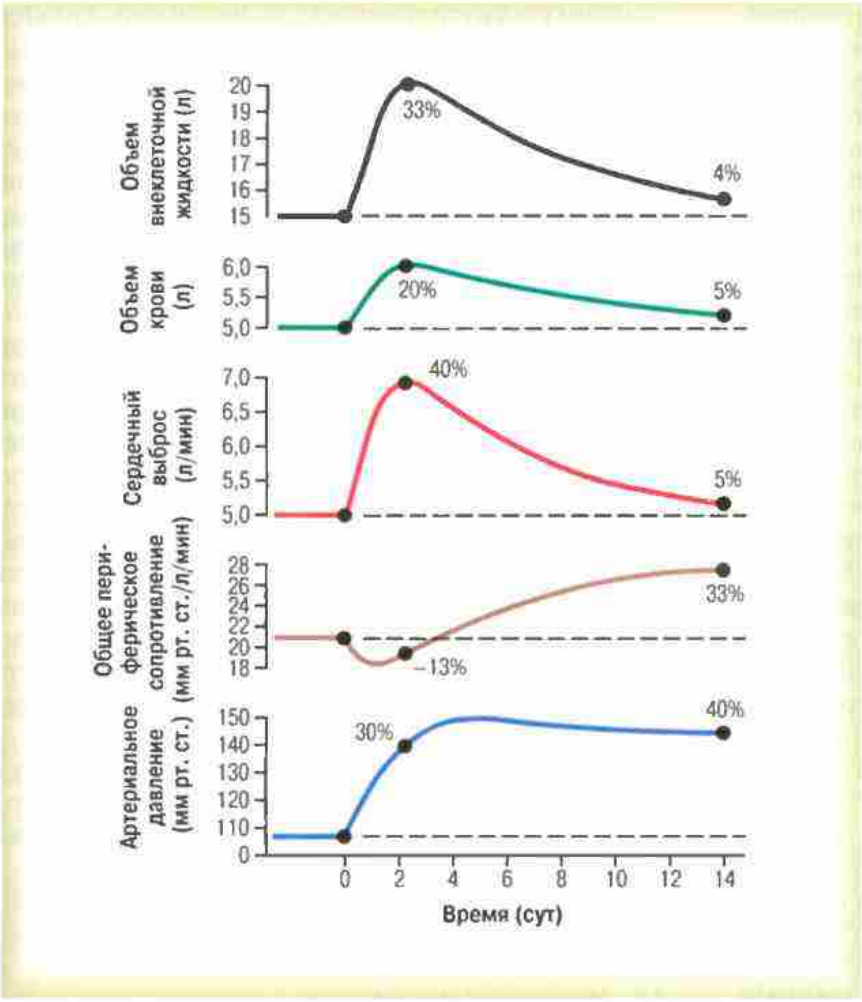


Рис. 19–8

Изменение важнейших показателей гемодинамики в течение первых нескольких недель развития гипертензии, вызванной избыточным объемом жидкости в организме. Обратите внимание на увеличение сердечного выброса как на основную причину гипертензии. Впоследствии механизм ауторегуляции возвращает сердечный выброс к нормальной величине, вызывая вместе с тем увеличение общего периферического сопротивления [Guyton A.C. Arterial Pressure and Hypertention. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980; с измен.]

ло 90 мм рт. ст.) расценивается как гипертензия. (Такой уровень среднего артериального давления бывает, когда *диастолическое* давление оказывается выше 90 мм рт. ст., а *систолическое* давление — выше 135 мм рт. ст.) При тяжелой гипертензии среднее артериальное давление достигает 150–170 мм рт. ст. с *диастолическим* уровнем 130 мм рт. ст. и *систолическим* уровнем до 250 мм рт. ст.

Даже умеренное повышение артериального давления ведет к уменьшению продолжительности жизни. При выраженном увеличении давления (среднее артериальное давление на 50% превышает нормальный уровень) можно ожидать, что больной проживет всего несколько лет, если не получит адекватного лечения. Летальный исход при гипертензии происходит главным образом по трем причинам.

1. Увеличение нагрузки на сердце приводит к развитию ранней сердечной недостаточности и коронарной болезни, в результате во время сердечного приступа может наступить смерть.
2. Высокое давление часто приводит к повреждению сосудов головного мозга, что сопровождается некрозом мозговой ткани. Развивается так называемый *мозговой инфаркт*. В клинике это состояние называют «удар» (или инсульт). В зависимости от того, какая часть мозга поражена, инсульт может приводить к параличам, деменции, слепоте и многим другим тяжелым нарушениям мозговой деятельности.
3. Высокое давление практически всегда приводит к повреждению почек, вызывая деструкцию почечной ткани, что ведет к развитию почечной недостаточности, уремии и смерти.

Наглядные уроки, извлеченные из объяснения гипертензии, вызванной избыточным объемом жидкости, помогают понять роль почечных механизмов в регуляции артериального давления. Отдельные случаи гипертензии, вызванной избыточным объемом внеклеточной жидкости, изложены далее.

Экспериментальная модель гипертензии: избыточный объем жидкости в организме вызван уменьшением массы почечной ткани и избыточным потреблением соли. На рис. 19–7 представлена экспериментальная модель гипертензии у собак, у которых в результате удаления 70% массы почечной ткани произошло избыточное накопление жидкости в организме. Первая отмеченная кружком точка на кривой соответствует дню, когда были удалены оба полюса одной из почек; вторая отмеченная точка соответствует дню, когда была полностью удалена вторая почка. Таким образом, у подопытных животных оставалось только 30% нор-

мальной массы почечной ткани. При этом артериальное давление увеличилось в среднем всего на 6 мм рт. ст. Затем собаки пили предложенный им солевой раствор вместо воды. Поскольку *солевой раствор* плохо утолял жажду, собаки пили в 2–4 раза больше, чем обычно. В результате через несколько дней артериальное давление у животных увеличилось в среднем на 40 мм рт. ст. Через 2 нед собаки опять начали получать для питья пресную воду, и в течение 2 дней давление у них вернулось к нормальному уровню. В конце эксперимента собакам опять дали солевой раствор вместо пресной воды. В этот раз давление повысилось быстрее и до более высокого уровня, потому что животные уже привыкли к солевому раствору и пили его в большем количестве, чем раньше. Таким образом, опыт демонстрирует развитие гипертензии, вызванной избытком объема жидкости в организме.

Если вспомнить, что основными факторами, определяющими постоянный уровень артериального давления, являются (1) гипертензивный диурез и (2) потребление соли и воды, становится ясно, почему развилась гипертензия в эксперименте, представленном на рис. 19–7. Во-первых, уменьшение массы почечной ткани до 30% нормы резко ограничило способность почек выводить соль и воду. Следовательно, вода и соль начали накапливаться в организме — и через несколько дней это привело к подъему артериального давления. Артериальное давление стало достаточно высоким, при котором почки могут обеспечить выведение избытка воды и солей из организма.

Последовательность изменений гемодинамики во время развития гипертензии, вызванной избытком объема жидкости в организме. Необходимо установить последовательность изменений, возникших в системе кровообращения во время развития гипертензии, вызванной избытком жидкости в организме. На рис. 19–8 показана эта последовательность. Примерно за неделю до точки, обозначенной на графике «0» суток, масса почек была уменьшена до 30% нормальной величины.

Затем, начиная с указанного «0» момента, потребление соли и воды животными было увеличено в 6 раз. Это продолжалось в течение всех последующих дней. Быстрая реакция на избыточное поступление соли и воды выразилась в увеличении объема внеклеточной жидкости, объема крови и сердечного выброса на 20–40% по сравнению с нормой. Артериальное давление тоже стало расти, но не так быстро, как объемы жидкости и сердечный выброс. Причиной этого явилось первоначальное *уменьшение общего периферического сопротивления*. Это уменьшение было вызвано барорецепторным механизмом (см. главу 18), который пытался предотвратить подъем давления. Однако через 2–4 сут барорецепторы адаптировались и не могли больше препятствовать росту давления. В это время (4-е сут) артериальное давление уже достигло своего высшего уровня благодаря возросшему сердечному выбросу, даже несмотря на почти нормальное общее периферическое сопротивление.

После этих быстрых ранних изменений гемодинамики в течение следующих нескольких недель развивались длительные вторичные изменения. Особенно важным было *прогрессивное увеличение общего периферического сопротивления*, хотя за то же время *сердечный выброс уменьшился почти до нормальной величины*. Это произошло благодаря механизму *долговременной ауторегуляции кровотока* (подробно см. главу 17 и начало данной главы). Ауторегуляция проявилась в том, что после увеличения сердечного выброса и начала гипертензии избыточный кровоток в тканях вызвал нарастающее сужение артериол. Это *вторичное увеличение общего периферического сопротивления* было необходимо, чтобы вернуть местный кровоток в тканях, а также сердечный выброс к нормальному уровню.

Обратите внимание также, что вместе с сердечным выбросом к нормальному уровню вернулся объем внеклеточной жидкости, а также

Рис. 19–9

Ренин-ангиотензиновый сосудосуживающий механизм регуляции артериального давления

объем крови. Это произошло, во-первых, потому, что в результате увеличения сопротивления артериол капиллярное давление понизилось, и тканевая жидкость начала усиленно реабсорбироваться из межклеточного пространства в кровь. Во-вторых, повышение артериального давления ускорило выведение избыточного объема жидкости почками, прежде всего из сосудистого русла.

И наконец, оценивая состояние системы кровообращения через несколько недель после начала эксперимента, можно обнаружить следующие сдвиги, связанные с первоначальным избытком жидкости в организме:

1) гипертензию;
2) заметное увеличение общего периферического сопротивления;
3) практически полную нормализацию объема внеклеточной жидкости, объема крови и величины сердечного выброса.

Таким образом, развитие гипертензии в ответ на увеличение объема жидкости в организме мы можем разделить на две стадии. На первой стадии увеличение объема жидкости приводит к увеличению сердечного выброса, что, в свою очередь, ведет к гипертензии. Вторая стадия характеризуется высоким уровнем давления и высоким периферическим сопротивлением, но практически нормальной величиной сердечного выброса. Подчеркнем, что увеличение общего периферического сопротивления при гипертензии, вызванной избыточным объемом жидкости в организме, происходит уже после формирования гипертензии. Оно является скорее следствием гипертензии, чем ее причиной.

Гипертензия, вызванная избыточным объемом жидкости, у больных, лишенных почек, жизнь которых поддерживается с помощью искусственной почки

Если жизнь больного поддерживается с помощью искусственной почки, особенно важно, чтобы объем жидкости в организме был на нормальном уровне. Избыток воды и соли должен выводиться из организма с помощью гемодиализа. В противном случае при увеличении объема внеклеточной жидкости развивается гипертензия (рис. 19–8). Увеличение сердечного выброса сначала приводит к гипертензии; затем механизм ауторегуляции возвращает сердечный выброс к нормальному уровню, но в то же время вызывает увеличение общего периферического сопротивления. Так в дальнейшем формируется гипертензия, связанная с высоким периферическим сопротивлением.

Гипертензия, вызванная первичным альдостеронизмом

Другой причиной гипертензии, вызванной избыточным объемом жидкости в организме, является гиперсекреция альдостерона или, что случается реже, других стероидных гормонов. Небольшая опухоль в одном из надпочечников может секретировать большое количество альдостерона. Это состояние называют *первичным альдостеронизмом*. Альдостерон увеличивает реабсорбцию соли и воды в почечных канальцах (см. главу 29). За счет этого происходит уменьшение диуреза и увеличение объема крови и внеклеточной жидкости. В результате развивается гипертензия. Увеличение потребления соли на этом фоне способствует еще большей гипертензии. Если такое состояние продолжается месяцы и годы, повышенное артериальное давление приводит к патологическим изменениям почек, в результате почки задерживают еще больше соли и воды помимо прямого действия альдостерона. Так часто развивается тяжелая гипертензия, приводящая к летальному исходу.

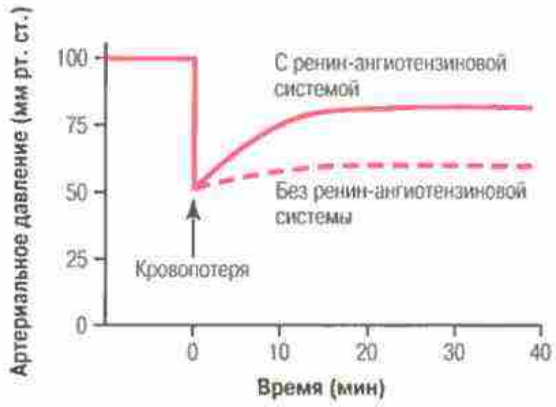


Рис. 19–10

Компенсаторное влияние ренин-ангиотензиновой системы на уровень артериального давления после тяжелой кровопотери (по результатам экспериментов R. Brough)

В случаях первичного альдостеронизма на ранних стадиях гипертензии сердечный выброс увеличивается, но на поздних стадиях он практически возвращается к исходному уровню, в то время как общее периферическое сопротивление вторично повышается, как изложено ранее в данной главе.

Ренин-ангиотензиновая система. Ее роль в регуляции давления и развитии гипертензии

Кроме способности почек контролировать артериальное давление за счет изменения объема внеклеточной жидкости, почки имеют и другой мощный механизм регуляции давления. Это ренин-ангиотензиновая система.

Ренин — это фермент, который выделяется почками в случае падения артериального давления до очень низкого уровня. Ренин приводит к повышению артериального давления несколькими способами, устраняя таким образом первичное падение давления.

Компоненты ренин-ангиотензиновой системы

На рис. 19–9 показаны стадии активации ренин-ангиотензиновой системы и участие ее в регуляции артериального давления.

Ренин синтезируется и накапливается в неактивной форме (в виде *проренина*) в клетках *юкстагломерулярного аппарата* (ЮГА) *почек*. Клетки ЮГА представляют собой видоизмененные гладкомышечные клетки, расположенные *в стенке приносящих артериол непосредственно перед капиллярным клубочком*. Когда артериальное давление падает, собственный почечный механизм вызывает расщепление молекул проренина в клетках ЮГА и выделение ренина в кровь, протекающую через почечные сосуды. Таким путем большая часть ренина поступает в систему кровообращения. Небольшое количество ренина остается в тканевой жидкости почек и оказывает местное действие.

Ренин является ферментом. Как показано на рис. 19–9, ренин вызывает ферментативное расщепление другого белка плазмы крови — глобулина, который называют *ангиотензиногеном*. В результате образуется пептид, состоящий из 10 аминокислот, — *ангиотензин I*. Ангиотензин I является слабоактивным сосудосуживающим веществом и не оказывает значительного влияния на систему кровообращения.

Через несколько секунд или минут после образования ангиотензина I еще две аминокислоты отделяются от молекулы ангиотензина I, благодаря чему образуется *ангиотензин II*. Это преобразование почти полностью происходит в легких, пока кровь протекает через мелкие сосуды легочного круга кровообращения. Катализатором реакции служит *ангиотензин-превращающий фермент* (АПФ), присутствующий в эндотелии легочных сосудов.

Ангиотензин II является чрезвычайно активным сосудосуживающим фактором, который оказывает и другие влияния на систему кровообращения. Однако он сохраняется в кровотоке только 1–2 мин, а затем быстро инактивируется многочисленными ферментами под общим названием *ангиотензиназ*.

Находясь в кровотоке, ангиотензин II вызывает два принципиально важных эффекта, способствующих повышению артериального давления. Первый из них — *сужение сосудов во многих сосудистых областях организма* — развивается быстро. Сужение артериол приводит к увеличению общего периферического сопротивления и, следовательно, к увеличению артериального давления, как показано в нижней части рис. 19–9. Кроме того, умеренное сужение вен вызывает увеличение венозного возврата крови к сердцу, что стимулирует насосную функцию сердца.

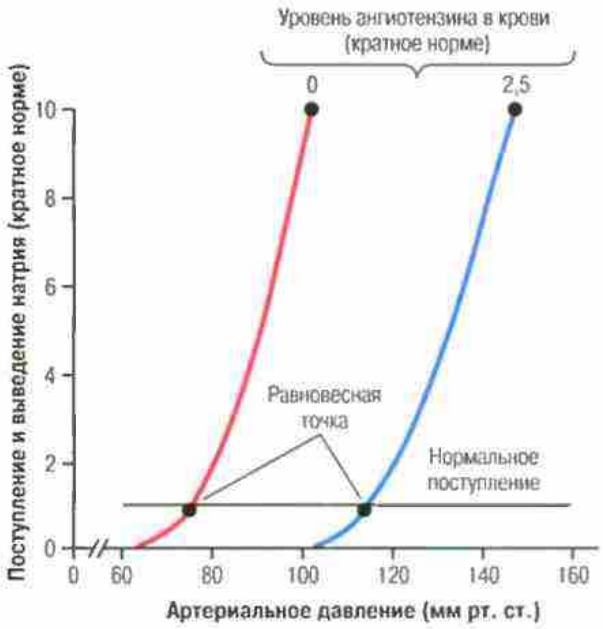


Рис. 19–11

Влияние уровня ангиотензина II в крови на кривую почечного диуреза. На фоне низкого уровня ангиотензина равновесная точка соответствует артериальному давлению 75 мм рт. ст. На фоне высокого уровня ангиотензина равновесная точка соответствует артериальному давлению 115 мм рт. ст.

Вторым эффектом ангиотензина, способствующим повышению артериального давления, является *уменьшение экскреции соли и воды* почками. Постепенное увеличение объема внеклеточной жидкости приводит к увеличению артериального давления в течение нескольких часов или дней. Это долговременное влияние с помощью механизма, регулирующего объем внеклеточной жидкости, является даже более мощным, чем быстрый сосудосуживающий эффект.

Скорость и выраженность сосудосуживающего влияния ренин-ангиотензиновой системы

На рис. 19–10 показано влияние кровопотери на артериальное давление в двух различных экспериментах: (1) с функционирующей ренин-ангиотензиновой системой; (2) с заблокированной ренин-ангиотензиновой системой (с помощью специфических антител к ренину). Обратите внимание, что после кровопотери — достаточно сильной, чтобы быстро понизить артериаль-

Рис. 19–12

Увеличение артериального давления, вызванное избыточным потреблением соли, и возвращение артериального давления к нормальному уровню за счет снижения активности ренин-ангиотензиновой системы по принципу обратной связи

ное давление до 50 мм рт. ст., — артериальное давление повышается до 83 мм рт. ст., если ренин-ангиотензиновая система функционирует. На фоне заблокированной ренин-ангиотензиновой системы давление повышается только до 60 мм рт. ст.

Результаты показывают, что ренин-ангиотензиновая система является достаточно эффективной, чтобы повысить артериальное давление после тяжелой кровопотери, однако этой сосудосуживающей системе требуется примерно 20 мин, чтобы развить максимальную активность. Следовательно, это более медленная система контроля над артериальным давлением, чем рефлекторная и симпатоадреналовая системы регуляции.

Влияние ангиотензина на почки, вызывающее задержку соли и воды, — важнейший механизм долговременной регуляции артериального давления

Ангиотензин способствует задержке соли и воды почками главным образом двумя путями.

1. Непосредственно влияет на почки, вызывая задержку соли и воды.
2. Стимулирует секрецию альдостерона надпочечниками. Альдостерон, в свою очередь, увеличивает реабсорбцию соли и воды в почечных канальцах.

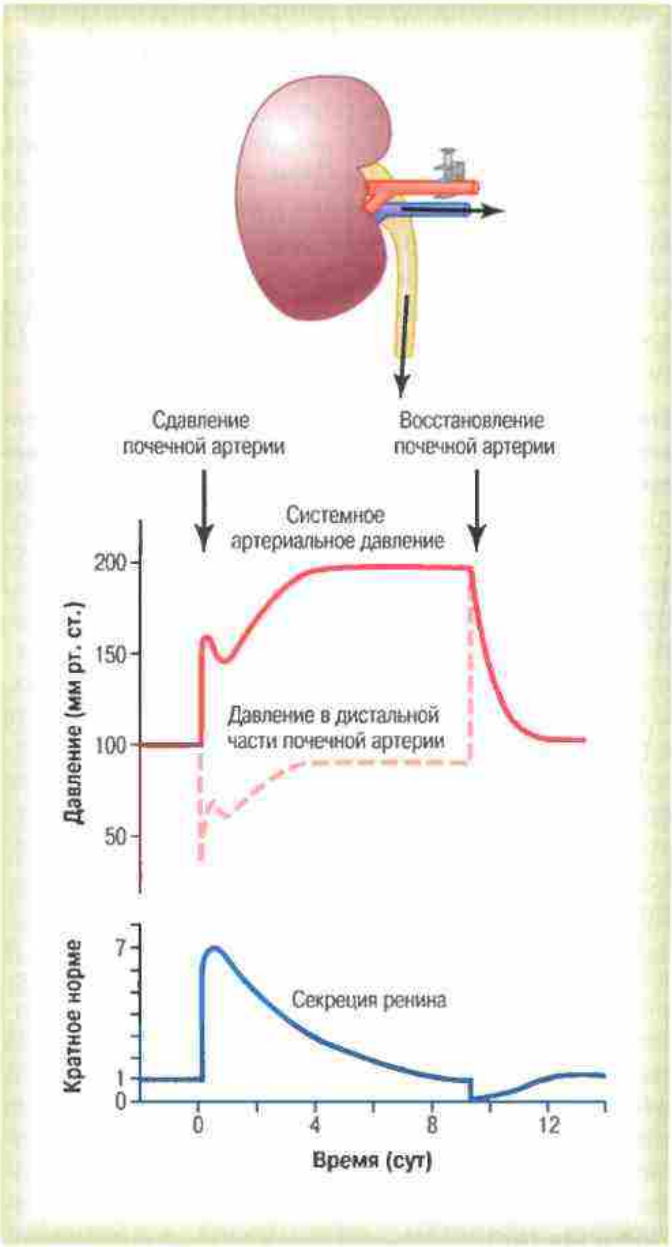


Рис. 19–13

Действие зажима, наложенного на артерию одной почки, оставшейся после удаления другой почки. Обратите внимание на изменение системного артериального давления, давления в почечной артерии дистальнее места наложения зажима, а также на изменение скорости секреции ренина. Возникшую гипертензию называют гипертензией Гольдблата (синдром «одна почка»)

Таким образом, если концентрация ангиотензина в объеме циркулирующей крови увеличивается, долговременный почечный механизм регуляции артериального давления автоматически начинает поддерживать более высокий, чем в норме, уровень артериального давления.

Механизмы прямого влияния ангиотензина на почки, приводящие к задержке соли и воды. Механизмы прямого влияния ангиотензина на почки разнообразны. Главное влияние заключается в том, что происходит сужение почечных артериол и, следовательно, уменьшается почечный кровоток, в

результате снижается скорость фильтрации жидкости в почечных клубочках. Кроме того, благодаря медленному кровотоку понижается давление в околоканальцевых капиллярах, что усиливает реабсорбцию жидкости из почечных канальцев в кровь. Наконец, ангиотензин оказывает прямое воздействие на клетки почечных канальцев, усиливая реабсорбцию натрия и воды. Общий результат всех этих влияний настолько значительный, что может проявиться в уменьшении объема выделяемой мочи до 1/5 нормы и даже меньше.

Стимуляция секреции альдостерона с помощью ангиотензина, влияние альдостерона на почки (задержка соли и воды почками). Ангиотензин — один из самых эффективных стимуляторов секреции альдостерона надпочечниками (см. главы 29 и 77), поэтому активация ренин-ангиотензиновой системы приводит к увеличению секреции альдостерона, важнейшей функцией которого является усиление реабсорбции натрия в почечных канальцах. Это приводит к увеличению содержания натрия во внеклеточной жидкости организма. Увеличение содержания натрия способствует задержке воды, что ведет к увеличению объема внеклеточной жидкости и вторично — к еще большему повышению постоянного уровня артериального давления.

И прямое влияние ангиотензина на почки, и влияние, опосредованное действием альдостерона, имеют большое значение в долговременной регуляции артериального давления. Однако наши собственные исследования показывают, что прямое влияние ангиотензина на почки примерно в 3 раза эффективнее, чем его непрямое влияние, опосредованное действием альдостерона (хотя широко известно именно непрямое влияние).

Количественный анализ изменений артериального давления, вызванных ангиотензином. На рис. 19–11 представлен количественный анализ участия ангиотензина в регуляции артериального давления. На рисунке изображены две кривые почечного диуреза, а также линия, обозначающая нормальный уровень потребления натрия. Левая кривая почечного диуреза получена у собак, ренин-ангиотензиновая система которых заблокирована препаратом *каптоприл* (который является ингибитором превращения ангиотензина I в более активную форму — ангиотензин II). Правая кривая почечного диуреза получена у собак, у которых уровень ангиотензина в крови в 2,5 раза превышает норму за счет непрерывного введения ангиотензина II внутривенно. Обратите внимание на сдвиг кривой почечного диуреза в сторону более высоких значений артериального давления под влиянием ангиотензина II. Этот сдвиг вызван как прямым влиянием ангиотензина на почки, так и непрямым влиянием, опосредованным действием альдостерона, как объяснялось ранее.

Наконец, обратите внимание на две равновесные точки, одна из которых при нулевой концентрации ангиотензина в крови указывает на уровень артериального давления 75 мм рт. ст., а другая при повышенной концентрации ангиотензина в крови указывает на уровень давления 115 мм рт. ст. Это значит, что влияние ангиотензина, приводящее к задержке соли и воды почками, может иметь ведущее значение в развитии хронических гипертензивных состояний.

Роль ренин-ангиотензиновой системы в поддержании нормального артериального давления при различных уровнях потребления соли

Одной из функций ренин-ангиотензиновой системы является то, что благодаря ей человек может потреблять как незначительное, так и очень большое количество соли без существенных изменений объема жидкости в организме и артериального давления. Эту важную особенность объясняет схема, приведенная на рис. 19–12. На схеме показано, что увеличение потребления соли первоначально приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости, что, в свою очередь, повышает артериальное давление. Повышение артериального давления приводит к увеличению почечного кровотока. В этих условиях снижается уровень секреции ренина и, как следствие, уменьшается скорость реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах. Объем внеклеточной жидкости, а также артериальное давление нормализуются. Таким образом, ренин-ангиотензиновая система функционирует по принципу обратной связи, поддерживая постоянство артериального давления даже при увеличении потребления соли. Если же потребление соли по сравнению с нормой снижается, развивается противоположный регуляторный процесс.

Чтобы подчеркнуть эффективность ренин-ангиотензиновой системы в регуляции артериального давления, можно привести следующий пример: при 50-кратном увеличении потребления соли давление увеличивается не более чем на 4–6 мм рт. ст., если эта регулирующая система функционирует. И наоборот, если она заблокирована, то же избыточное поступление соли в организм приводит к увеличению давления на 50–60 мм рт. ст.

Типы гипертензии, вызванные действием ангиотензина: гипертензия, связанная с ростом ренин-секретирующей опухоли, и гипертензия, вызванная инфузией ангиотензина II

В случае роста опухоли, развившейся из ренин-секретирующих юкстагломерулярных клеток,

образуется огромное количество ренина и, следовательно, ангиотензина II. Это приводит к развитию у больных тяжелой гипертензии. То же происходит у животных, которым непрерывно в течение нескольких дней или недель внутривенно вводят ангиотензин.

Мы уже отмечали, что ангиотензин вызывает повышение артериального давления двумя путями.

1. За счет сужения артериол во всех сосудистых областях организма, что приводит к повышению общего периферического сопротивления и росту артериального давления. Это действие проявляется уже через несколько секунд после введения ангиотензина в организм животных.
2. За счет задержки соли и воды почками, что тоже приводит к развитию гипертензии. Это действие проявляется через несколько дней и является причиной длительного и стойкого повышения артериального давления.

Гипертензия Гольдблата – синдром «одна почка». Если одну почку удалить, а на артерию оставшейся почки наложить зажим, как показано на рис. 19–13, то ниже места наложения зажима давление немедленно падает (пунктирная линия на рисунке). Затем через несколько секунд или минут системное артериальное давление начинает повышаться и продолжает расти в течение нескольких дней. Обычно отмечается быстрый рост давления в течение первого часа, а затем дальнейшее повышение давления протекает медленно и продолжается несколько дней.

Когда системное артериальное давление достигает нового стабильного уровня, почечное артериальное давление (обозначено пунктирной линией на рисунке) практически полностью возвращается к нормальной величине.

Гипертензию, которая развивается при этом, называют *гипертензией Гольдблата* (*синдромом «одна почка»*), в честь Гольдблата, который первым исследовал количественные показатели гемодинамики при гипертензии, вызванной сужением почечной артерии.

Первоначальный подъем артериального давления при гипертензии Гольдблата происходит благодаря активации ренин-ангиотензиновой сосудосуживающей системы. Резкое снижение почечного кровотока, вызванное пережатием почечной артерии, приводит к секреции большого количества ренина, как показано в нижней части рис. 19–13. Вследствие этого увеличивается концентрация ангиотензина II и альдостерона в крови. Ангиотензин немедленно приводит к росту артериального давления. Секреция ренина достигает максимума примерно через 1 ч, а затем на 5–7-е сут возвращается к нормальному уровню, т.к. *почечное артериальное давление* к этому времени также возвращается к норме, и ишемия почек устраняется.

Вторичный рост артериального давления происходит благодаря задержке соли и воды почкой, которая тоже подвергается действию ангиотензина II и альдостерона. На 5–7-е сут объем жидкости в организме увеличивается, что способствует повышению артериального давления до нового, стабильно высокого уровня. Этот уровень артериального давления обусловлен степенью сдавления почечной артерии. Дело в том, что давление в аорте должно подняться на достаточную высоту, чтобы давление в почечной артерии дистальнее места наложения зажима могло обеспечить нормальный почечный диурез.

Гипертензия Гольдблата – синдром «две почки». Гипертензия может возникнуть также и в том случае, если артерия одной почки окажется суженной, а артерия второй почки останется нормальной. Механизм развития этой гипертензии следующий. Почка, артерия которой сужена, выделяет ренин, а также задерживает соль и воду, поскольку давление в ее сосудистой системе снижено. Другая, «нормальная» почка тоже начинает задерживать соль и воду под действием ренина, который выделяется ишеминизированной почкой. Дело в том, что ренин способствует образованию ангиотензина II и альдостерона, которые с током крови попадают в «нормальную» почку и приводят к задержке соли и воды. Вследствие этого развивается гипертензия.

Гипертензия, вызванная непрерывной секрецией ренина патологически измененными почками. Часто отдельные участки одной или обеих почек бывают патологически измененными и ишеминизированными, в то время как остальные участки почек остаются нормальными. Если это случается, развивается гипертензия, механизм которой аналогичен гипертензии Гольдблата (синдрому «две почки»).

Частично ишеминизированная почечная ткань секретирует ренин, который, в свою очередь, способствует образованию ангиотензина II, благодаря чему остальная часть почечной ткани усиленно реабсорбирует соль и воду. В этой связи одной из самых распространенных причин почечной гипертензии, особенно у пожилых людей, является частичная ишемия патологически измененных почек.

Другие типы гипертензии, вызванной сочетанием избыточного объема жидкости и сужения сосудов

Гипертензия в верхней части туловища, вызванная коарктацией аорты. Один ребенок из нескольких тысяч рождается с патологическим сужением аорты, расположенным ниже места отхождения артерий, идущих к голове и верхним конечностям, но

выше места отхождения почечных артерий. Эта патология носит название *коарктации аорты*. Если это случается, кровоток к нижней части туловища осуществляется с помощью многочисленных мелких коллатеральных артерий. Коллатерали соединяют вышележащий участок аорты с нижележащим участком и обладают высоким сосудистым сопротивлением, поэтому артериальное давление в верхней части туловища может быть на 40–50% выше, чем в нижней части.

Механизм развития гипертензии при коарктации аорты тот же, что и при гипертензии Гольдблата (синдром «одна почка»). Если суженный участок аорты располагается выше места отхождения почечных артерий, давление в сосудах обеих почек первоначально падает, вызывая усиленную секрецию ренина. Образуется большое количество ангиотензина и альдостерона, благодаря чему развивается гипертензия в верхней части туловища. Артериальное давление в нижней части аорты на уровне отхождения почечных артерий становится нормальным, однако это происходит за счет стойкого повышения давления в верхней части аорты. Поскольку почки в этих условиях больше не страдают от ишемии, секреция ренина, а также образование ангиотензина и альдостерона возвращаются к нормальному уровню. Таким образом, при коарктации аорты артериальное давление в нижней части туловища устанавливается на нормальном уровне, в то время как в верхней части туловища оно гораздо выше нормы.

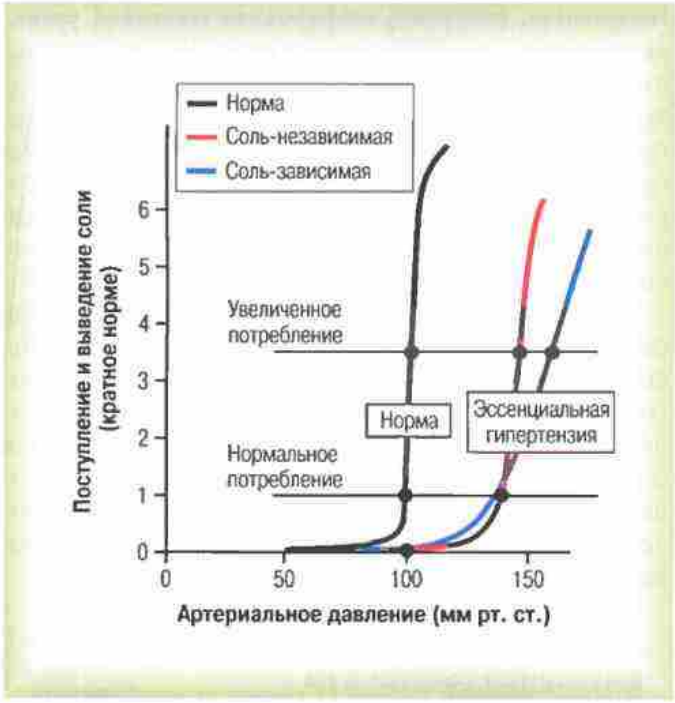


Рис. 19–14

Анализ регуляции артериального давления при соль-независимой эссенциальной гипертензии и соль-зависимой эссенциальной гипертензии [Guyton A.C., Coleman T.G., Young D.B. et al. Salt balance and long-term blood pressure control. Annu Rev Med 31:15, 1980] (предоставлено Annual Review of Medcine, 1980)

Роль ауторегуляции в развитии гипертензии, вызванной коарктацией аорты. Особенностью гипертензии, вызванной коарктацией аорты, является то, что кровоток в верхних конечностях остается нормальным, несмотря на высокий уровень артериального давления. В нижних конечностях, где давление не повышено, кровоток также нормальный. Как это может быть, если давление в верхней части туловища на 40–60% выше, чем давление в нижней части туловища? Дело не в различии между гуморальными сосудосуживающими факторами, имеющимися в крови этих сосудистых областей, поскольку одна и та же кровь протекает через сосудистое русло верхних и нижних отделов. Нет также различий и в нервной регуляции кровеносных сосудов, т.к. иннервация сосудов обеих областей одинакова. Единственный ответ на этот вопрос заключается в том, что *долговременные механизмы ауторегуляции*, которые контролируют местный кровоток, почти полностью компенсируют 100-процентную разницу в уровне давления. В области как высокого, так и пониженного давления местный кровоток регулируется в соответствии с метаболическими потребностями тканей, а не в зависимости от уровня артериального давления. Этот пример лишний раз показывает, насколько совершенным является механизм долговременной ауторегуляции местного кровотока.

Гипертензия при преэклампсии (токсикозе беременности). Примерно у 5–10% будущих матерей развивается синдром, называемый *преэклампсией* (или *токсикозом беременности*). Одним из проявлений преэклампсии является гипертензия, которая обычно проходит после рождения ребенка. Несмотря на то, что причины преэклампсии до сих пор не ясны, полагают, что ишемия плаценты и последующее выделение плацентой токсических факторов играет ведущую роль в патогенезе ряда нарушений, включая гипертензию у матери. Вещества, которые плацента выделяет при ишемии, вызывают дисфункцию клеток сосудистого эндотелия повсеместно, в том числе и в сосудах почек. *Нарушение функций эндотелиальных клеток уменьшает образование и выделение оксида азота* и других сосудорасширяющих факторов. Это приводит к сужению сосудов, уменьшению скорости клубочковой фильтрации в почках, задержке натрия и воды почками, в результате развивается гипертензия.

Другим механизмом в патогенезе гипертензии, очевидно, является утолщение мембран в почечных клубочках (возможно, за счет развития аутоиммунных процессов), что также уменьшает скорость клубочковой фильтрации. По этой причине артериальное давление, необходимое для нормальной фильтрации первичной мочи, повышается и устанавливается на стабильно высоком уровне. Степень гипертензии существенно увеличивается, если такого рода пациенты потребляют избыточное количество соли.

Нейрогенная гипертензия. *Острая нейрогенная гипертензия* может быть вызвана *стимуляцией симпа-*

тической нервной системы. Например, если человек возбуждается по любому поводу или часто пребывает в состоянии тревоги и напряжения, чрезмерная стимуляция симпатической системы у него приводит к повсеместному сужению периферических сосудов. В результате развивается острая гипертензия.

Острая нейрогенная гипертензия, вызванная перерезкой барорецепторных нервов. Острая нейрогенная гипертензия развивается при перерезке нервов, идущих от барорецепторов к сосудодвигательному центру. То же происходит и при двустороннем повреждении одиночного тракта (*tractus solitarius*) — области, где нервы, идущие от аортальных и синокаротидных барорецепторов, вступают в ствол головного мозга. Внезапное прекращение нормальной импульсации от барорецепторов вызывает тот же эффект, что и внезапное падение артериального давления в аорте и сонных артериях. Внезапное исчезновение тормозных влияний от барорецепторов на сосудодвигательный центр приводит к активации центра — и среднее артериальное давление увеличивается от 100 до 160 мм рт. ст. Затем в течение двух дней давление возвращается к нормальному уровню, т.к. реакция сосудодвигательного центра на отсутствие барорецепторных сигналов исчезает. Это явление называют *центральным привыканием* (*перенастройкой*) барорецептивного регуляторного механизма. Таким образом, нейрогенная гипертензия, вызванная перерезкой барорецепторных нервов, имеет острое, но не хроническое течение.

Спонтанная врожденная гипертензия у низших животных. Спонтанная врожденная гипертензия наблюдается у низших животных чистых линий, включая несколько различных чистых линий крыс, по меньшей мере, одну чистую линию кроликов и одну чистую линию собак. У крыс чистой линии Okamoto, у которых гипертензия развивается очень рано, симпатическая нервная система действительно более активна, чем у нормальных крыс. Однако на поздних стадиях гипертензии этого типа в почечных нефронах крыс обнаруживают два характерных изменения: (1) увеличение сопротивления приносящих артериол; (2) уменьшение проницаемости мембран почечных клубочков. Эти структурные изменения, вероятно, и лежат в основе долговременной и стойкой гипертензии.

У животных других чистых линий с гипертензией также наблюдаются нарушения почечных функций.

Первичная (эссенциальная) гипертензия

Примерно 90–95% людей, страдающих гипертензией, имеют диагноз «первичная гипертензия», которая также широко известна среди клиницистов как *эссенциальная гипертензия.* Этот термин означает, что у большинства больных — *гипертензия неизвестного происхождения* в отличие от других форм гипертензии, которые являются *вторичными,* поскольку причина их известна (например, стеноз почечной артерии). У некоторых больных с первичной гипертензией имеется явная врожденная предрасположенность, которая проявляется так же, как и у животных чистых линий с генетически обусловленной гипертензией.

Рис. 19–15

Сравнительные возможности различных механизмов регуляции артериального давления в разные временные периоды от начала резкого изменения уровня давления. Обратите особое внимание на неограниченные временны́ми рамками (∞) возможности почечного механизма контроля над уровнем жидкости в организме, действие которого начинается через несколько недель [Guyton A.C. Arterial Pressure and Hypertention. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980]

У большинства больных, как выяснилось, важную роль в развитии гипертензии играет *избыточная масса тела* и *сидячий образ жизни.* Исследования, проведенные среди разных слоев населения, показали, что избыточная масса тела и ожирение составляют от 65 до 70% риска развития первичной гипертензии. Клиницисты подчеркивают особое значение такой меры, как снижение веса для уменьшения артериального давления у больных с гипертензией. Действительно, новейшие клинические программы содержат рекомендации по увеличению двигательной активности и снижению веса в качестве обязательных первых шагов лечения большинства больных с гипертензией.

Основные проявления первичной гипертензии, вызванные избыточным весом и ожирением, следующие.

1. *Увеличение сердечного выброса,* отчасти связанное с дополнительным объемом крови, необходимым для кровоснабжения жировой ткани. Кроме того, кровоток в сердце, почках, желудочно-кишечном тракте и скелетных мышцах также увеличен в связи с избыточным весом, т.к. происходит усиление метаболизма и массы органов и тканей в ответ на их возросшие метаболические потребности. Поскольку гипертензия поддерживается в течение многих месяцев и лет, общее периферическое сопротивление также увеличивается.
2. *Увеличение активности симпатических нервов (особенно почечных) у больных с избыточным весом.* Причина увеличения симпатической активности при ожирении до сих пор не ясна, однако последние исследования показали, что гормоны, такие как *лептин* (секретируемый клетками жировой ткани), оказывают прямое стимулирующее влияние на многие структуры гипоталамуса, а те, в свою очередь, оказывают возбуждающее действие на сосудодвигательный центр продолговатого мозга.
3. *Увеличение в 2–3 раза по сравнению с нормой уровня ангиотензина II и альдостерона в крови больных с ожирением.* Этот сдвиг отчасти связан со стимулирующим действием симпатических нервов, которые увеличивают секрецию ренина почками и, следовательно, образование ангиотензина II, что приводит к усиленной секреции альдостерона надпочечниками.
4. *Недостаточность почечных механизмов гипертензивного натрийуреза, благодаря чему почки не будут выделять избыток соли и воды, если артериальное давление не будет достаточно высоким (или функция почек не будет каким-либо образом улучшена).* Другими словами, если среднее артериальное давление при эссенциальной гипертензии у больного составляет 150 мм рт. ст., резкое снижение среднего артериального давления до нормального уровня 100 мм рт. ст. (но без иного воздействия на функции почек, кроме понижения давления) может привести к полной анурии. При этом почки больного будут задерживать в организме соль и воду до тех пор, пока давление не вернется вновь к стабильно высокому уровню 150 мм рт. ст. Длительное понижение артериального давления с помощью эффективной гипотензивной терапии не приводит к задержке соли и воды почками, т.к. эта терапия включает также средства, улучшающие почечный механизм гипертензивного натрийуреза (что будет обсуждаться далее).

Экспериментальные исследования, а также клинические наблюдения дают возможность предполагать, что недостаточность почечных механизмов гипертензивного натрийуреза при повышении давления с сопутствующим ожирением вызвана главным образом усиленной реабсорбцией соли и воды в почечных канальцах, связанной с симпатической стимуляцией и высоким уровнем ангиотензина II и альдостерона в крови. Кроме того, если гипертензия не лечится эффективно, в почках возникают сосудистые нарушения, которые могут снизить скорость клубочковой фильтрации и таким образом усилить гипертензию. Нелеченная гипертензия в сочетании с ожирением ведет к тяжелым сосудистым нарушениям и полной потере функций почек.

Графический анализ регуляции артериального давления при эссенциальной гипертензии. На рис. 19–14 представлен графический анализ эссенциальной гипертензии. Кривые на этом рисунке можно назвать *почечными функциональными кривыми при солевой нагрузке,* т.к. артериальное давление в каждом случае нарастает очень медленно, в течение многих дней и недель, за счет постепенного увеличения потребления соли. Такого рода кривые получают в условиях последовательного увеличения потребления соли через каждые несколько дней, ожидая каждый раз установления равновесия между поступлением и выведением соли из организма. Одновременно с этим регистрируют уровень артериального давления.

В результате исследований, проведенных больным с эссенциальной гипертензией, были обнаружены два типа кривых, представленных в правой части рис. 19–14: (1) характеризуется как *соль-независимая* гипертензия; (2) характеризуется как *соль-зависимая* гипертензия. В обоих случаях кривые смещены вправо, в область более высокого артериального давления по сравнению со здоровыми людьми. Теперь обозначим на этом же графике: (1) нормальный уровень потребления соли; (2) высокий уровень потребления соли (в 3,5 раза больше нормы). У больных с соль-независимой эссенциальной гипертензией при переходе от нормального уровня потребления соли к высокому уровню артериальное давление существенно не меняется. И наоборот, у больных с соль-зависимой гипертензией высокий уровень потребления соли значительно усиливает гипертензию.

Необходимо подчеркнуть еще два аспекта: (1) соль-зависимая гипертензия имеет индивидуальные количественные характеристики, т.е. одни больные являются более соль-зависимыми, чем другие; (2) соль-зависимая гипертензия характеризуется непостоянными количественными показателями в течение жизни: больные с возрастом становятся все более соль-зависимыми, особенно в возрасте старше 50–60 лет.

Причиной различия между соль-зависимой эссенциальной гипертензией и соль-независимой гипертензией являются структурные и функциональные различия почек у этих двух типов гипертензивных больных. Например, соль-зависимая гипертензия развивается на фо-

не хронических почечных заболеваний за счет постепенного уменьшения количества функциональных единиц почек (*нефронов*) или благодаря естественным возрастным изменениям почечной ткани (см. главу 31). Нарушения функции ренин-ангиотензиновой системы тоже могут стать причиной соль-зависимой гипертензии (как уже обсуждалось в этой главе).

Лечение эссенциальной гипертензии. Существующие схемы лечения гипертензии рекомендуют прежде всего изменить стиль жизни. Большинству больных необходимо усилить физическую активность и снизить массу тела. К сожалению, многие больные не в состоянии это сделать и вынуждены приступить к лечению фармакологическими гипотензивными средствами.

Для лечения гипертензии применяют два основных класса лекарственных препаратов: (1) *сосудорасширяющие препараты*, которые увеличивают почечный кровоток; (2) *мочегонные препараты*, которые уменьшают канальцевую реабсорбцию соли и воды.

Сосудорасширяющие препараты обычно влияют на многие ткани организма, в том числе и на почки. Механизм их действия следующий: (1) торможение симпатических сигналов, идущих к почкам, или блокада действия симпатических медиаторов на сосуды почек; (2) прямое расслабление гладкомышечных клеток в почечных сосудах; (3) блокада действия ренин-ангиотензиновой системы на почечные сосуды и почечные канальцы.

Препараты, которые уменьшают реабсорбцию соли и воды в почечных канальцах, представлены, прежде всего, блокаторами активного транспорта натрия, препятствующими также и реабсорбции воды (как объяснялось ранее в данной главе). Подробное описание этих натрийуретиков или диуретиков дано в главе 31.

Кратко о комплексной многокомпонентной системе регуляции артериального давления

В настоящее время ясно, что артериальное давление контролируется не одной регуляторной системой, а многими взаимодействующими системами, каждая из которых выполняет специфические функции. Например, когда у человека внезапно падает давление в результате тяжелого кровотечения, система регуляции артериального давления сталкивается с двумя противоречивыми проблемами. С одной стороны, для выживания необходимо немедленно поднять давление до уровня, достаточного, чтобы человек пережил острую кровопотерю. С другой стороны, необходимо вернуть к нормальному уровню объем крови, чтобы восстановить основные показатели гемодинамики, в том числе артериальное давление (причем до нормального уровня, а не просто до уровня, достаточного для выживания).

Первой «линией обороны», противодействующей резким изменениям артериального давления, является нервная система регуляции (см. главу 18). В данной главе мы подчеркивали, что второй «линией обороны» является в основном почечный механизм долговременной регуляции артериального давления. Однако есть и другие механизмы. На рис. 19–15 сделана попытка объединить все имеющиеся механизмы регуляции воедино. На этом рисунке показаны как немедленные (в течение секунд и минут), так и долговременные (в течение часов и дней) реакции сердечно-сосудистой системы. Они формируются по принципу обратной связи с участием восьми различных механизмов регуляции артериального давления. Эти механизмы можно разделить на три группы, учитывая длительность развития ответной реакции: (1) быстродействующие механизмы (секунды или минуты); (2) механизмы, действующие в течение нескольких минут или часов; (3) долговременные механизмы (дни, месяцы, годы).

Быстродействующие механизмы регуляции артериального давления (с развитием ответных реакций в течение секунд и минут). Быстродействующими механизмами регуляции артериального давления являются рефлекторные и другие нервные ответы. На рис. 19–15 представлены три механизма, развитие которых происходит в течение секунд: (1) барорецепторный механизм обратной связи; (2) ишемическая реакция центральной нервной системы; (3) хеморецепторный механизм. Эти механизмы не только быстро развиваются, но и являются чрезвычайно эффективными. В ответ на резкое падение давления, например при острой кровопотере, нервные механизмы вызывают: (1) сужение вен и направление крови к сердцу; (2) увеличение частоты и силы сердечных сокращений, т.е. увеличение эффективности насосной функции сердца; (3) сужение периферических артериол, затрудняющее отток крови из крупных артерий. Все это приводит к немедленному росту артериального давления, необходимому для выживания.

Эти же регуляторные механизмы срабатывают в противоположном направлении, возвращая артериальное давление к нормальному уровню, если оно внезапно становится слишком высоким (что может произойти при быстром введении большого объема крови при гемотрансфузии).

Механизмы регуляции артериального давления, действующие в течение нескольких минут. Некоторые регуля-

торные механизмы способствуют развитию ответных реакций только через несколько минут после резких изменений артериального давления. На рис. 19–15 показаны три таких механизма: (1) ренин-ангиотензиновый сосудосуживающий механизм; (2) механизм релаксации напряжения; (3) перемещение жидкости через стенку капилляров в сосудистое русло и из него, что способствует изменению объема циркулирующей крови, когда это необходимо.

Мы уже подробно обсудили роль ренин-ангиотензиновой сосудосуживающей системы в увеличении артериального давления. Роль *механизма релаксации напряжения* можно проиллюстрировать следующим примером: когда давление крови в сосудах становится слишком высоким, они растягиваются и остаются такими в течение многих минут и даже часов; в результате давление в сосудах снижается до нормального уровня. Это продолжающееся растяжение сосудов, называемое релаксацией напряжения, может служить промежуточным по длительности буферным механизмом.

Механизм, связанный с *перемещением жидкости через стенку капилляра*, действует следующим образом: как только давление в капилляре падает, тканевая жидкость абсорбируется через капиллярную стенку в сосудистое русло. Происходит увеличение объема циркулирующей крови и увеличение давления. И наоборот, если давление в капилляре становится слишком высоким, жидкость фильтруется из капилляра в интерстициальное пространство. Это приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и снижению давления в сердечно-сосудистой системе.

Эти три механизма промежуточной длительности достигают максимальной активности через 30 мин, а иногда через несколько часов. За это время нервные механизмы регуляции обычно ослабевают, становятся все менее эффективными — и на первый план выходят механизмы регуляции артериального давления не нервной природы, механизмы небыстрого реагирования.

Долговременные механизмы регуляции артериального давления. Целью этой главы было объяснение роли почек в долговременной регуляции артериального давления. В правой части рис. 19–15 показан почечный механизм регуляции объема и давления крови (он является тем же механизмом, который регулирует объем жидкости в организме). Механизму медленного реагирования требуется несколько часов, чтобы достичь заметного результата. Когда он, наконец, разовьется, механизм обратной связи, контролирующий давление, действует до бесконечности. Это означает, что почечный механизм обязательно вернет артериальное давление *к нормальному уровню* давления, который обеспечивает нормальное выведение почками соли и воды. Эта концепция уже знакома читателю, поскольку она обсуждалась в данной главе.

Необходимо также помнить, что на уровень давления, регулируемый почечным механизмом контроля над объемом жидкости в организме, могут влиять различные факторы. Одним из них, как показано на рис. 19–15, является альдостерон. Снижение артериального давления в течение нескольких минут приводит к увеличению секреции альдостерона, а затем в течение многих часов и дней альдостерон оказывает влияние на почечный механизм регуляции объема жидкости в организме. Особенно важным является взаимодействие ренин-ангиотензиновой системы с альдостероном и почечными механизмами регуляции. Например, потребление соли человеком может меняться изо дня в день в широких пределах. Потребление соли может снижаться до 1/10 нормального уровня или увеличиваться в 10–15 раз по сравнению с нормой, а регулируемый уровень среднего артериального давления изменится лишь на несколько миллиметров ртутного столба, если ренин-ангиотензин-альдостероновая система функционирует нормально. Однако при нарушении функций этой системы давление становится чрезвычайно зависимым от уровня потребления соли. Таким образом, регуляция артериального давления начинается с включения жизненно важных нервных механизмов, затем продолжается с участием поддерживающих механизмов небыстрого реагирования и, наконец, давление стабилизируется с помощью почечного механизма контроля над объемом жидкости в организме. Этот долговременный механизм, в свою очередь, взаимодействует с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, нервной системой и рядом других механизмов, характерных для регуляции артериального давления в специфических условиях.

Литература

Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 42:1206, 2003.

Cowley A.W. J. Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 72:231, 1992.

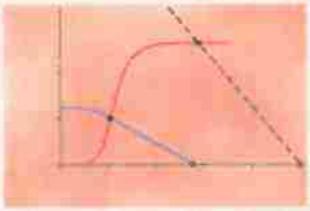
Granger J.P., Alexander B.T., Bennett W.A., Khalil R.A. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. Am J Hypertens 14:178S, 2001.

Granger J.P., Alexander B.T. Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitric oxide. Acta Physiol Scand 168:161, 2000.

Guyton A.C. Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.

Guyton A.C. Blood pressure control — special role of the kidneys and body fluids. Science 252:1813, 1991.
Guyton A.C., Coleman T.G., Cowley A.W. Jr. et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am J Med 52:584, 1972.
Hall J.E. The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 41:625, 2003.
Hall J.E., Brands M.W., Henegar J.R. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. J Am Soc Nephrol 10(Suppl 12):S258, 1999.
Hall J.E., Guyton A.C., Brands M.W. Pressure-volume regulation in hypertension. Kidney Int Suppl 55:S35, 1996.
Hall J.E., Jones D.W., Kuo J.J. et al. Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. Curr Hypertens Rep 5:386, 2003.
Lifton R.P., Gharavi A.G., Geller D.S. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 104:545, 2001.
Manning R.D. Jr., Hu L., Tan D.Y., Meng S. Role of abnormal nitric oxide systems in salt-sensitive hypertension. Am J Hypertens 14:68S, 2001.
Oparil S., Zaman M.A., Calhoun D.A. Pathogenesis of hypertension. Ann Intern Med 139:761, 2003.
O'Shaughnessy K.M., Karet F.E. Salt handling and hypertension. J Clin Invest 113:1075, 2004.
Reckelhoff J.F. Gender differences in the regulation of blood pressure. Hypertension 37:1199, 2001.
Rossier B.C. Negative regulators of sodium transport in the kidney: key factors in understanding salt-sensitive hypertension? J Clin Invest 111:947, 2003.

Сердечный выброс, венозный возврат и их регуляция



Сердечный выброс — это объем крови, который сердце перекачивает в аорту за 1 мин, а также объем крови, который протекает по сосудистому руслу за минуту. Сердечный выброс, по-видимому, является наиболее важным показателем гемодинамики.

Венозный возврат — это объем крови, который поступает из вен в правое предсердие за минуту. Венозный возврат и сердечный выброс должны быть равны, за исключением нескольких сердечных сокращений, во время которых кровь временно накапливается в сердце и легких или, наоборот, покидает их.

Величина сердечного выброса в состоянии покоя и при физической нагрузке

Величина сердечного выброса широко варьирует в зависимости от уровня физической активности. На величину сердечного выброса непосредственно влияют следующие факторы: (1) уровень метаболизма; (2) уровень физической активности; (3) возраст; (4) масса тела.

У *здоровых молодых мужчин* сердечный выброс в покое составляет в среднем 5,6 л/мин. У *женщин* этот показатель равен примерно 4,9 л/мин. Учитывая возраст (тем более что с возрастом активность человека уменьшается) можно считать, что у взрослых в состоянии покоя сердечный выброс равен 5 л/мин.

Сердечный индекс. Экспериментальные исследования показывают, что сердечный выброс увеличивается пропорционально площади поверхности тела. В связи с этим сердечный выброс часто заменяют термином *сердечный индекс*, равным величине *сердечного выброса, который приходится на 1 м^2 площади поверхности тела.* У обычного человека с массой тела 70 кг площадь поверхности тела составляет 1,7 м^2, следовательно, в норме средняя величина сердечного индекса у взрослого равна 3 л/мин/м^2.

Влияние возраста на сердечный выброс. На рис. 20–1 показана величина сердечного индекса в разном возрасте. Этот показатель быстро увеличивается и к 10 годам превышает 4 л/мин/м^2, а затем постепенно к возрасту 80 лет уменьшается до 2,4 л/мин/м^2. В дальнейшем увидим, что сердечный выброс в течение жизни регулируется в зависимости от общего уровня метаболизма. Следовательно, в данном случае уменьшение сердечного индекса является показателем снижения активности человека с возрастом.

Регуляция сердечного выброса в зависимости от венозного возврата крови к сердцу. Роль сердечного механизма Франка–Старлинга

Когда утверждают, что сердечный выброс регулируется венозным возвратом, это значит, что само сердце не является главным в регуляции сердечного выброса. Наоборот, многочисленные факторы, которые

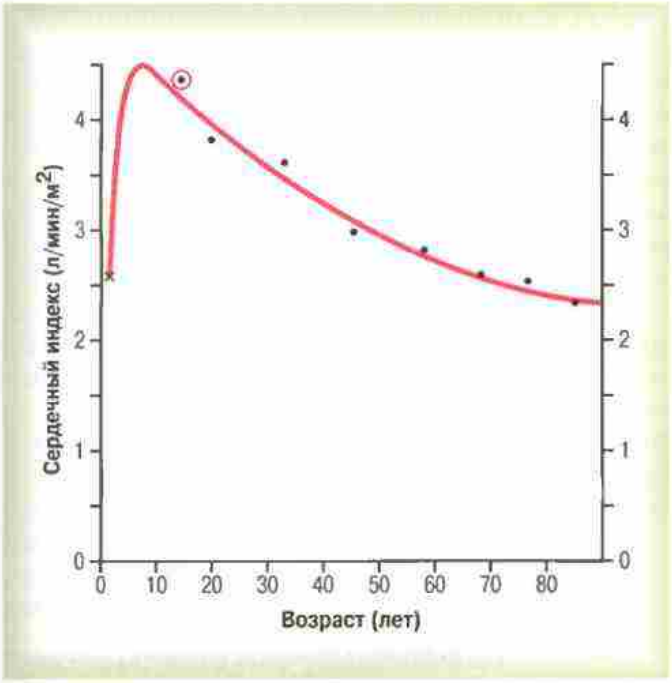


Рис. 20–1

Сердечный индекс человека (сердечный выброс на 1 м^2 площади поверхности тела) в зависимости от возраста [Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.B. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973]

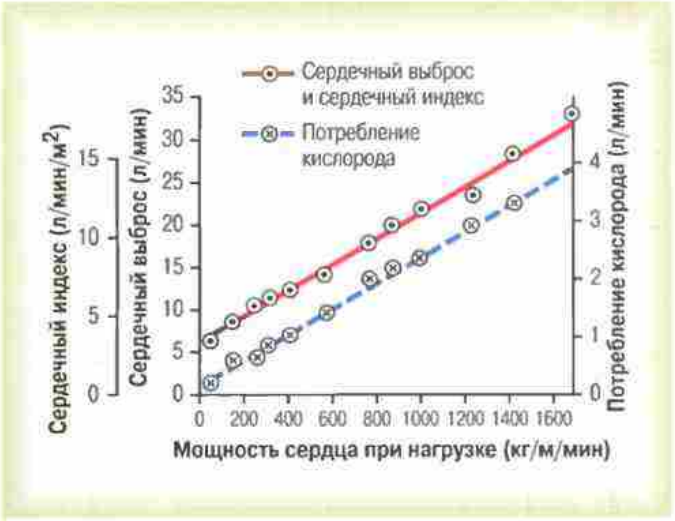


Рис. 20–2

Влияние нарастающей физической нагрузки на сердечный выброс (сплошная красная линия) и потребление кислорода (пунктирная синяя линия) [Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.B. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973]

влияют на периферическое кровообращение и обеспечивают приток крови к сердцу из вен (т.е. *венозный возврат*), играют главную роль в регуляции сердечного выброса.

Почему периферические факторы являются более важными в регуляции сердечного выброса, чем само сердце? Дело в том, что в сердце имеется собственный «встроенный» механизм, позволяющий ему автоматически перекачивать то количество крови, которое поступает в правое предсердие из вен. Этот механизм называют *законом сердца Франка–Старлинга* (см. главу 9). В соответствии с этим законом увеличение объема крови, поступающей к сердцу, приводит к растяжению камер сердца, что, в свою очередь, вызывает увеличение силы сердечных сокращений. В результате бóльший, чем раньше, объем крови поступает из сердца в большой круг кровообращения. Таким образом, вся кровь, притекающая к сердцу, без промедления автоматически перекачивается в аорту — и опять циркулирует в сосудистом русле.

Другим важным фактором является увеличение частоты сердечных сокращений в ответ на растяжение миокарда (см. главу 10). Так, растяжение стенки правого предсердия в области *синусного узла* непосредственно влияет на возбудимость пейсмекерных клеток и приводит к увеличению частоты сердечных сокращений на 10–15%. Кроме того, растяжение правого предсердия вызывает рефлекторную ответную реакцию — так называемый *рефлекс Бейнбриджа*. Импульсы от правого предсердия направляются в сосудодвигательный центр продолговатого мозга, а затем импульсы по симпатическим и блуждающим нервам поступают к сердцу, вызывая увеличение частоты сердечных сокращений.

В обычных условиях при отсутствии стрессорных факторов сердечный выброс полностью контролируется периферическими механизмами, которые определяют величину венозного возврата. Как мы увидим далее в этой главе, если объем крови, поступающей к сердцу, окажется бóльшим, чем сердце в состоянии перекачать, именно сердце становится фактором, ограничивающим дальнейшее увеличение сердечного выброса.

Регуляция сердечного выброса является результатом регуляции местного кровотока всех органов и тканей в зависимости от их метаболических потребностей

Венозный возврат крови к сердцу складывается из объемного кровотока многочисленных сосудистых областей различных периферических органов и тканей. Из этого следует, что регуляция сердечного выброса является результатом регуляции местного кровотока органов и тканей местными механизмами.

Механизмы регуляции местного кровотока подробно изложены в главе 17. В большинстве тканей кровоток увеличивается пропорционально увеличению их метаболических потреб-

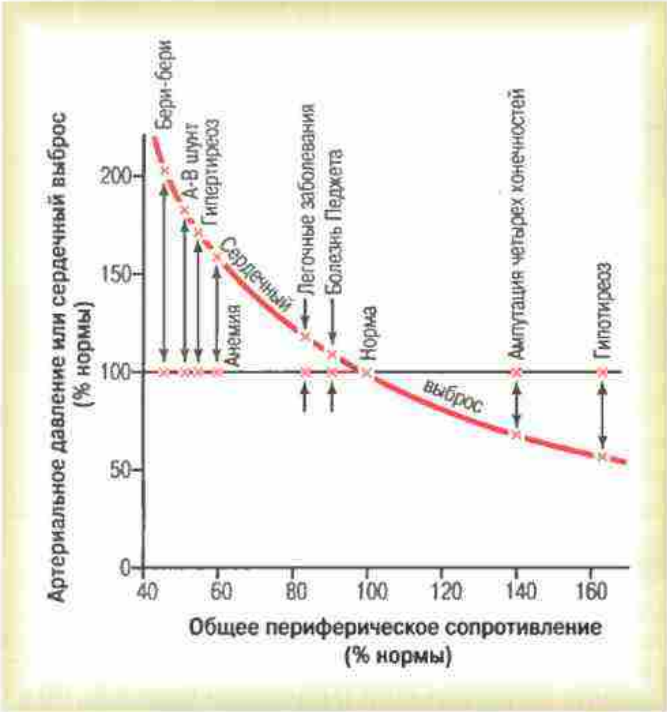


Рис. 20–3

Продолжительное влияние того или иного уровня общего периферического сопротивления на сердечный выброс. Показана реципрокная взаимосвязь между общим периферическим сопротивлением и сердечным выбросом [Guyton A.C. Arterial Pressure and Hypertention. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980]

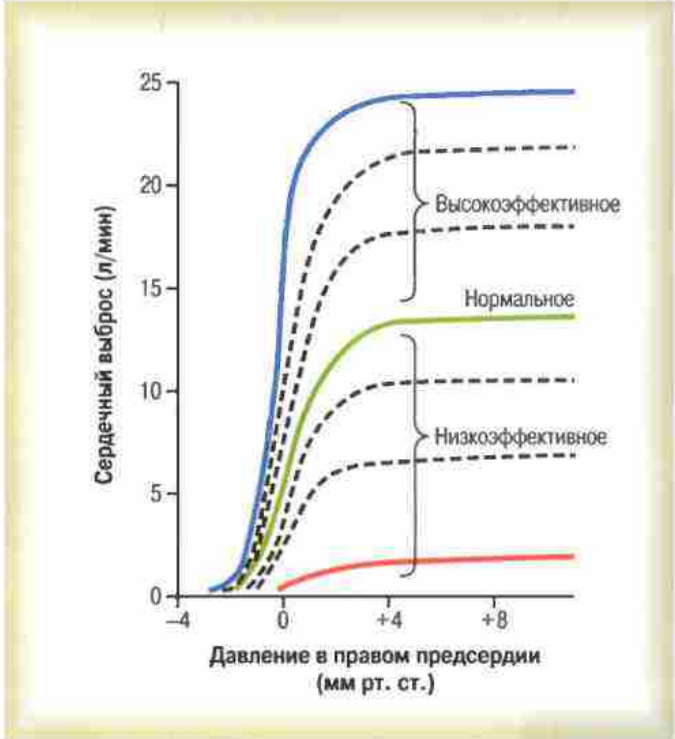


Рис. 20–4

Кривые сердечного выброса для здорового сердца, высокоэффективного сердца и низкоэффективного сердца [Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.B. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973]

ностей. Например, местный кровоток обычно увеличивается, когда увеличивается потребление кислорода тканями. Это соотношение для физической нагрузки разной интенсивности показано на рис. 20–2. Обратите внимание, что при увеличении физической нагрузки параллельно увеличиваются и потребление кислорода, и сердечный выброс.

Итак, сердечный выброс зависит от суммарного действия многочисленных факторов, контролирующих местный кровоток во всех органах и тканях. Кровоток всех органов и тканей формирует венозный возврат крови к сердцу. Сердце автоматически перекачивает в артерии всю поступившую кровь — и она вновь направляется в сосудистую систему периферических органов и тканей.

Влияние общего периферического сопротивления на величину сердечного выброса. Рис. 20–3 — тот же, что и рис. 19–5. Он приведен здесь повторно, чтобы еще раз показать чрезвычайно важный принцип регуляции сердечного выброса: в нормальных условиях сердечный выброс всегда меняется вместе с изменениями общего периферического сопротивления. Обратите внимание, что при нормальном периферическом сопротивлении (отметка 100% на оси абсцисс) сердечный выброс тоже нормальный. Затем, когда периферическое сопротивление увеличивается, сердечный выброс падает; и наоборот, когда периферическое сопротивление уменьшается, сердечный выброс растет. Это легко понять, если обратиться к одному из выражений закона Ома, приведенного в главе 14:

$$\text{Сердечный выброс} = \frac{\text{Артериальное давление}}{\text{Общее периферическое сопротивление}}.$$

Значение этой формулы, как и рис. 20–3, заключается в следующем: любое изменение общего периферического сопротивления (при постоянной величине других показателей гемодинамики) приводит к изменению сердечного выброса, но в противоположном направлении.

Для увеличения сердечного выброса существует предел

Существует предельный объем крови, который сердце может перекачать в сосудистую систему. Этот предел может быть выражен количественно в виде *кривой сердечного выброса.*

На рис. 20–4 показана *нормальная кривая сердечного выброса.* Каждая точка кривой соответствует сердечному выбросу (л/мин) при определенном уровне давления в правом предсердии. Это одна из разновидностей *функциональных сердечных кривых* (см. главу 9). Обратите внима-

ние, что нормальная кривая сердечного выброса выходит на постоянный уровень (плато), равный 13 л/мин, что в 2,5 раза больше обычной величины сердечного выброса (5 л/мин). Это значит, что сердце здорового человека без какой-либо специальной стимуляции способно полностью выполнять насосную функцию даже при увеличении венозного возврата в 2,5 раза (что и является предельной величиной для сердечного выброса в данных условиях).

Другие кривые сердечного выброса, показанные на рис. 20–4, характеризуют сердечную деятельность в иных условиях. Кривые, расположенные выше нормальной, характерны для *высокоэффективного сердца*, которое перекачивает кровь лучше обычного. Кривые, расположенные ниже нормальной, характерны для *низкоэффективного сердца*, насосная функция которого выражена слабее.

Факторы, которые увеличивают эффективность сердечной деятельности

Высокоэффективной насосной деятельности сердца способствуют два основных фактора: (1) нервная стимуляция; (2) гипертрофия миокарда.

Влияние сердечных нервов на насосную функцию сердца. Совместное действие (1) симпатической *стимуляции* и (2) уменьшения *тормозного влияния* парасимпатических нервов приводят к увеличению эффективности насосной функции сердца (см. главу 9). Во-первых, происходит значительное увеличение частоты сердечных сокращений: от 72 уд/мин до 180 и даже 200 уд/мин у молодых людей. Во-вторых, увеличивается сила сердечных сокращений — иногда в 2 раза по сравнению с состоянием покоя. В результате максимально выраженные нервные влияния на сердце способны «сместить» плато кривой сердечного выброса почти в 2 раза по сравнению с нормой, т.е. до 25 л/мин, как показано на рис. 20–4.

Гипертрофия сердца увеличивает эффективность его насосной функции. Длительное увеличение нагрузки (но не такой сильной, чтобы вызвать нарушение сердечной деятельности) приводит к увеличению массы миокарда и усилению его сократительной способности, точно так же, как тяжелые физические упражнения вызывают гипертрофию скелетных мышц. Например, у бегунов на марафонскую дистанцию масса сердца увеличивается в среднем на 50–75%, что позволяет сердцу перекачивать больший на 60–100% объем крови.

Если наблюдается сочетание гипертрофии миокарда и нервной стимуляции сердца, как у марафонцев во время забега, то общий эффект проявляется в увеличении сердечного выброса до 30–40 л/мин, т.е. примерно в 2,5 раза по сравнению с нормой. Усиление насосной функции

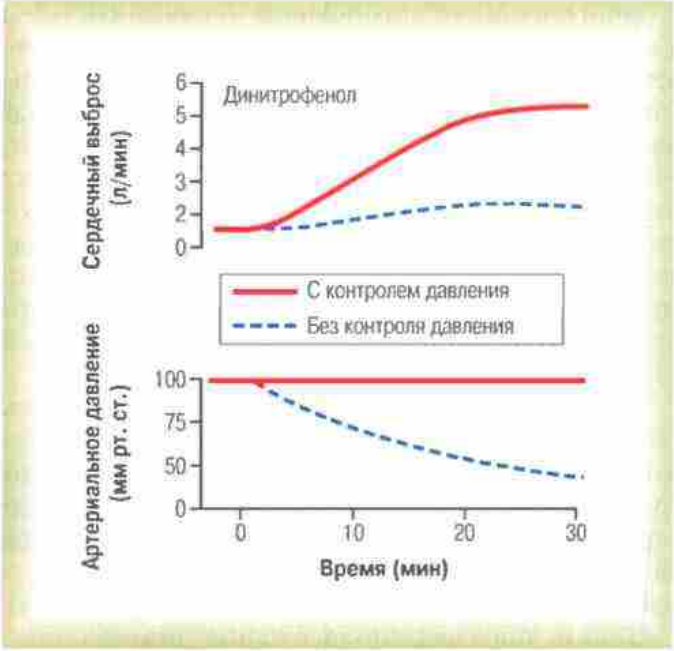


Рис. 20–5

Эксперименты на собаках, демонстрирующие ведущую роль нервной системы в поддержании артериального давления как необходимой предпосылки для регуляции сердечного выброса. Обратите внимание, что при наличии контроля над давлением стимулятор метаболизма динитрофенол значительно увеличивает сердечный выброс. При отсутствии такого контроля артериальное давление падает, а сердечный выброс увеличивается незначительно (экспериментальные данные M. Banet)

сердца является главным фактором, от которого зависит время прохождения дистанции бегуном.

Факторы, которые снижают эффективность сердечной деятельности

Любые факторы, уменьшающие способность сердца перекачивать кровь, приводят к снижению эффективности сердечной деятельности. Наиболее распространенными являются:

- закупорка коронарной артерии и вызванный этим сердечный приступ;
- снижение нервной стимуляции сердца;
- патогенные факторы, которые вызывают нарушения сердечного ритма;
- пороки клапанов сердца;
- увеличение артериального давления или гипертензия;
- врожденные заболевания сердца;
- миокардиты;
- гипоксия сердца.

Какова роль нервной системы в регуляции сердечного выброса?

Значение нервной системы в поддержании постоянства артериального давления при увеличении венозного возврата и сердечного выброса

На рис. 20–5 показано различие в регуляции сердечного выброса: на фоне сохраненного регуля-

торного влияния автономной нервной системы (сплошная красная линия) и при полном отсутствии нервных влияний (пунктирная синяя линия). Расширение периферических сосудов вызывалось динитрофенолом, который увеличивал уровень метаболизма во всех тканях организма в 4 раза. Обратите внимание, что сохранение нервного контроля предотвращает падение артериального давления, несмотря на расширение периферических сосудов, но способствует увеличению сердечного выброса почти в 4 раза.

Однако при отсутствии нервного контроля, когда все рефлексы, поддерживающие артериальное давление, не функционируют, расширение сосудов динитрофенолом приводит к значительному снижению артериального давления, и сердечный выброс на этом фоне увеличивается только в 1,6 раза (вместо увеличения в 4 раза).

Таким образом, поддержание нормального артериального давления с помощью рефлекторных механизмов (см. главу 18) является обязательным условием для увеличения сердечного выброса на фоне расширения периферических сосудов и увеличения венозного возврата.

Влияние нервной системы, направленное на увеличение артериального давления при физической нагрузке. Во время физической нагрузки усиление метаболизма в сокращающихся скелетных мышцах оказывает прямое влияние на артериолы и вызывает их расширение. Это необходимо для адекватного снабжения мышц кислородом и питательными веществами. Расширение артериол приводит к значительному снижению общего периферического сопротивления. Однако нервная система немедленно компенсирует эти сдвиги. Дело в том, что двигательные центры головного мозга одновременно посылают импульсы и к скелетным мышцам, и к центрам автономной нервной системы, регулирующим гемодинамику. Происходит сужение крупных вен, увеличение частоты и силы сердечных сокращений. Все эти изменения способствуют повышению артериального давления, что, в свою очередь, приводит к увеличению кровотока в скелетных мышцах.

Итак, если происходит местное расширение сосудов в тканях, что ведет к увеличению венозного возврата и сердечного выброса, именно нервная система играет ведущую роль, предотвращая падение артериального давления до катастрофически низкого уровня. Более того, при выполнении физической нагрузки нервная система обеспечивает увеличение артериального давления даже сверх нормального уровня, что приводит к увеличению сердечного выброса еще на 30–100%.

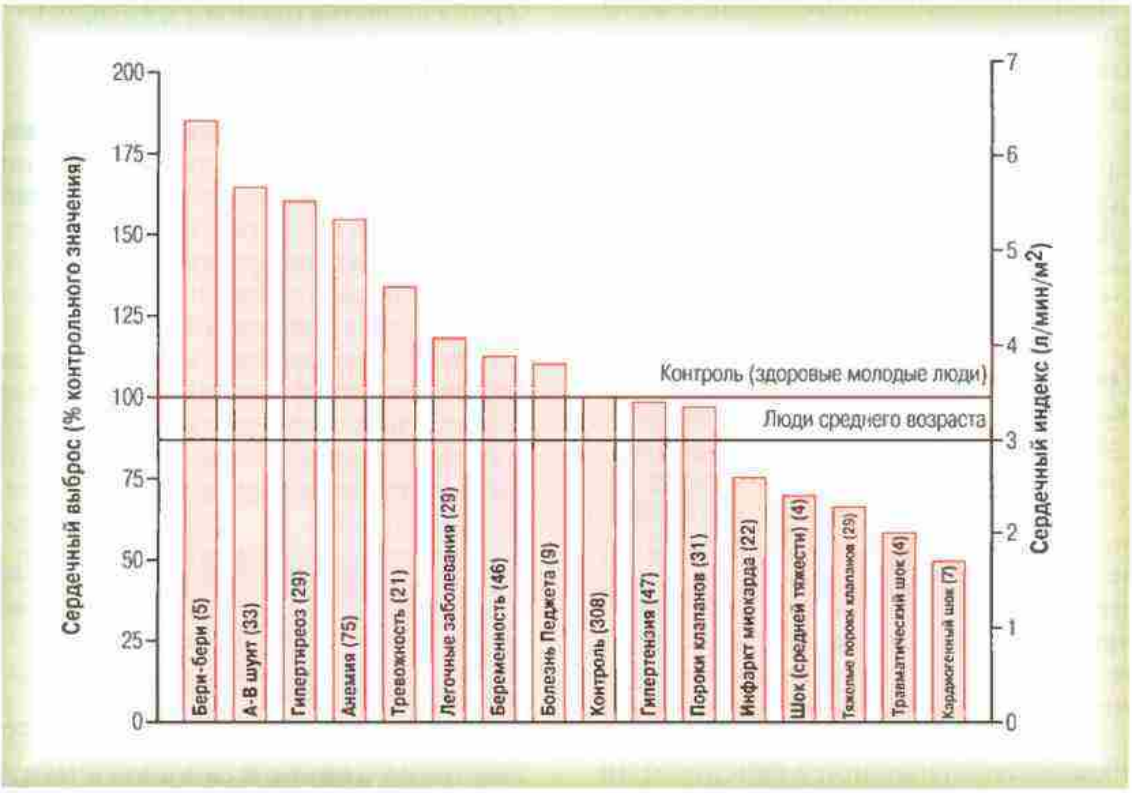


Рис. 20–6

Сердечный выброс в различных патологических условиях. Число в скобках указывает на количество обследованных больных по поводу каждого заболевания [Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.B. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973]

Патологически высокий и патологически низкий сердечный выброс

У здоровых людей сердечный выброс имеет на удивление постоянную величину. Однако многочисленные патологические нарушения могут привести к значительному увеличению или уменьшению сердечного выброса. На рис. 20–6 показаны наиболее важные клинические случаи.

Высокий сердечный выброс при уменьшении общего периферического сопротивления

В левой части рис. 20–6 представлены клинические случаи, для которых общим является увеличение сердечного выброса по сравнению с нормой. Главной чертой этих патологических состояний можно назвать *хроническое снижение общего периферического сопротивления.* Ни в одном из них высокий сердечный выброс не связан с дополнительной стимуляцией самого сердца, о чем пойдет речь далее. Здесь перечислим лишь те условия, которые ведут к уменьшению периферического сопротивления и увеличению сердечного выброса.

1. *Бери-бери.* Заболевание вызвано дефицитом в рационе *витамина B_1* (*тиамина*). Недостаток витамина снижает способность тканей использовать некоторые питательные вещества в процессе метаболизма. В этой связи местные механизмы, регулирующие тканевой кровоток, вызывают расширение периферических сосудов в качестве компенсации. Иногда общее периферическое сопротивление снижается наполовину по сравнению с нормой. Следовательно, уровень венозного возврата и сердечного выброса будет увеличен в 2 раза по сравнению с нормой в течение длительного времени.
2. *Артериовенозное соустье* (*шунт*). Ранее мы упоминали о том, что везде, где существует артериовенозный шунт между крупной артерией и крупной веной, значительный объем крови протекает прямо из артерии в вену. Это приводит к резкому снижению общего периферического сопротивления и, следовательно, к увеличению венозного возврата и сердечного выброса.
3. *Гипертиреоз.* При гиперфункции щитовидной железы метаболизм в большинстве органов и тканей организма значительно возрастает. В тканях увеличивается потребление кислорода, накапливаются метаболиты, выделяются местные сосудорасширяющие факторы. В результате происходит заметное уменьшение общего периферического сопротивления, а венозный возврат и сердечный выброс увеличиваются на 40–80% по сравнению с нормой.
4. *Анемия.* При анемии существенно понижают общее периферическое сопротивление два периферических фактора. Один из них — уменьшение вязкости крови, связанное с уменьшением количества эритроцитов. Другой фактор — уменьшение доставки кислорода тканям, что приводит к расширению периферических сосудов. Вследствие этого значительно возрастает сердечный выброс.

Любые другие факторы, вызывающие длительное уменьшение общего периферического сопротивления, увеличивают сердечный выброс.

Низкий сердечный выброс

В правой части рис. 20–6 указаны некоторые патологические состояния, при которых сердечный выброс оказывается ниже нормальной величины. Уменьшение сердечного выброса может быть связано с резким снижением: (1) насосной функции сердца; (2) венозного возврата крови к сердцу.

Уменьшение сердечного выброса, вызванное сердечными факторами. Тяжелые повреждения миокарда независимо от причины ведут к снижению насосной функции сердца и недостаточному кровоснабжению тканей. Примерами таких состояний являются: (1) *закупорка коронарных сосудов и развитие инфаркта миокарда*; (2) *тяжелые нарушения функций клапанов*; (3) *миокардиты*; (4) *тампонада сердца*; (5) *нарушения метаболизма в сердечной мышце.* Снижение сердечного выброса в результате развития ряда патологических состояний показано в правой части рис. 20–6.

В случае, когда сердечный выброс уменьшается настолько, что ткани начинают испытывать дефицит питательных веществ, речь идет о *кардиогенном шоке* (подробно см. главу 22).

Уменьшение сердечного выброса, вызванное не сердечными, а периферическими факторами – уменьшением венозного возврата. Все, что препятствует венозному возврату крови к сердцу, ведет к уменьшению сердечного выброса. Такими факторами являются следующие.

1. *Уменьшение объема крови.* Основным несердечным фактором, ведущим к снижению сердечного выброса, является уменьшение объема крови за счет кровопотери. Дело в том, что кровопотеря уменьшает наполнение сосудистой системы кровью до такой степени, что объем крови в периферических сосудах оказывается недостаточным для создания периферического сосудистого давления и обеспечения притока крови к сердцу.
2. *Внезапное расширение вен.* В некоторых случаях наблюдается внезапное расширение вен. Чаще это происходит за счет инактивации симпатической нервной системы. Например, обморок развивается в результате внезапного уменьшения активности симпатической нервной системы, что приводит к расширению периферических сосудов и увеличению емкости сосудистого русла, особенно вен. При этом уменьшается среднее давление наполнения, т.к. существующий объем крови в расширенном кровеносном русле не может создать давление адекватной величины. В результате

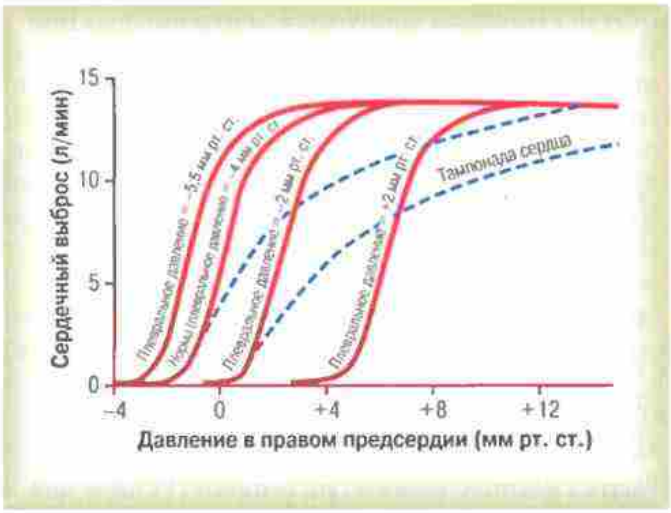


Рис. 20–7

Кривые сердечного выброса при разном уровне плеврального давления и разной степени тампонады сердца [Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.B. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973]

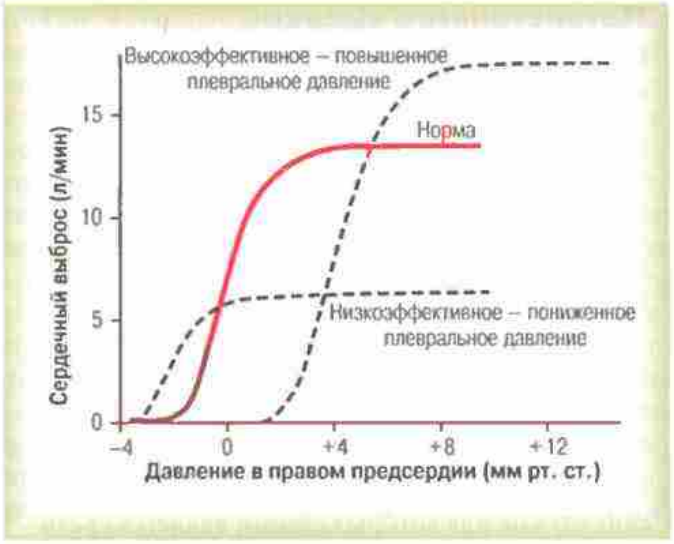


Рис. 20–8

Кривые сердечного выброса, характерные для одновременного изменения внесердечного давления и эффективности насосной функции сердца [Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.B. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973]

кровь скапливается в сосудах и не возвращается к сердцу.

3. *Обструкция крупных вен.* В редких случаях просвет крупных вен, несущих кровь к сердцу, перекрывается, и кровь из периферических сосудов не может поступать к сердцу. Сердечный выброс при этом значительно снижается.
4. *Уменьшение массы тканей, особенно уменьшение массы скелетных мышц.* Обычно с возрастом или в результате длительного отсутствия физической активности (иммобилизации) масса скелетных мышц уменьшается. Это, в свою очередь, уменьшает мышечный кровоток и общую потребность в кислороде. В результате уменьшения кровотока скелетных мышц снижается и сердечный выброс.

Независимо от причин, вызывающих снижение сердечного выброса, а также от того, периферические или сердечные факторы влияют на этот процесс, если сердечный выброс падает ниже уровня, необходимого для адекватного питания тканей, развивается так называемый *циркуляторный шок.* Это состояние может привести к смерти больного в течение нескольких минут или часов. Циркуляторный шок — серьезная клиническая проблема, поэтому данной теме посвящена отдельная глава (см. главу 24).

Количественный анализ регуляции сердечного выброса

Наше обсуждение механизмов регуляции сердечного выброса пока касалось факторов, которые действуют в самых простых условиях. Однако для того, чтобы понять, как регулируется сердечный выброс в особых стрессорных ситуациях (экстремальная физическая нагрузка, сердечная недостаточность и циркуляторный шок) требуется более сложный количественный анализ.

Чтобы перейти к количественному анализу, необходимо выделить два ведущих фактора, имеющих отношение к регуляции сердечного выброса: (1) насосную функцию сердца, которая характеризуется *кривыми сердечного выброса*; (2) периферические факторы, которые определяют приток крови к сердцу из вен и характеризуются *кривыми венозного возврата.* Затем необходимо сопоставить эти кривые и проследить, как основные факторы взаимодействуют между собой и каким образом они определяют величину сердечного выброса, венозного возврата и давления крови в правом предсердии в каждом конкретном случае.

Кривые сердечного выброса, используемые для количественного анализа

Группа кривых сердечного выброса, используемых для количественной характеристики эффективности насосной функции сердца, уже были представлены на рис. 20–4. Однако необходимо использовать и другую группу кривых, чтобы показать влияние давления среды, окружающей сердце, на сердечный выброс. Этому посвящен следующий раздел.

Влияние давления среды, окружающей сердце, на кривые сердечного выброса. На рис. 20–7 показано влияние наружного по отношению к сердцу давления на кривую сердечного выброса. Обычно это «внесердечное» давление равно плевральному давлению (или давлению в грудной полости), которое составляет –4 мм рт. ст. (т.е. является отрицательным). Обратите внимание, что увеличение плеврального давления до –2 мм рт. ст. приводит к сдвигу всей кривой сердечного выброса вправо

Рис. 20–9

Нормальная кривая венозного возврата. Плато формируется за счет спадения крупных вен при вступлении их в грудную полость, когда давление в правом предсердии становится ниже атмосферного. Обратите внимание, что венозный возврат снижается до нуля, когда давление в правом предсердии увеличивается до уровня среднего давления наполнения

на такую же величину. Этот сдвиг происходит потому, что требуется дополнительное давление (2 мм рт. ст.) в правом предсердии, чтобы обеспечить наполнение камер сердца кровью на фоне увеличенного внесердечного давления. Если же происходит увеличение плеврального давления до +2 мм рт. ст., то требуется дополнительное увеличение давления в правом предсердии на 6 мм рт. ст. (от нормы –4 мм рт. ст.), и вся кривая сердечного выброса смещается вправо на 6 мм рт. ст.

Основными факторами, которые могут изменить величину плеврального давления и вызвать сдвиг кривой сердечного выброса, являются следующие.

1. *Изменение плеврального давления в течение дыхательного цикла.* Эти колебания при спокойном дыхании не превышают ±2 мм рт. ст., но могут достигать ±50 мм рт. ст. при форсированном дыхании.
2. *Дыхание при более отрицательном плевральном давлении.* Происходит сдвиг кривой сердечного выброса влево, т.е. давление в правом предсердии тоже становится более отрицательным.
3. *Дыхание при положительном плевральном давлении.* Происходит сдвиг кривой сердечного выброса вправо.
4. *Открытая грудная клетка (пневмоторакс).* Плевральное давление равно 0 мм рт. ст., и происходит сдвиг кривой сердечного выброса вправо до +4 мм рт. ст.
5. *Тампонада сердца.* Большое количество жидкости накапливается в полости перикарда, окружающей сердце. В результате внесердечное давление увеличивается, и происходит сдвиг кривой сердечного выброса вправо. Обратите внимание, что при тампонаде сердца на рис. 20–7 сдвиг верхней части кривой вправо происходит в большей степени, чем сдвиг нижней части кривой. Это объясняется тем, что давление в полости перикарда, окружающей сердце, растет до высоких значений именно при заполнении камер сердца большим объемом крови.

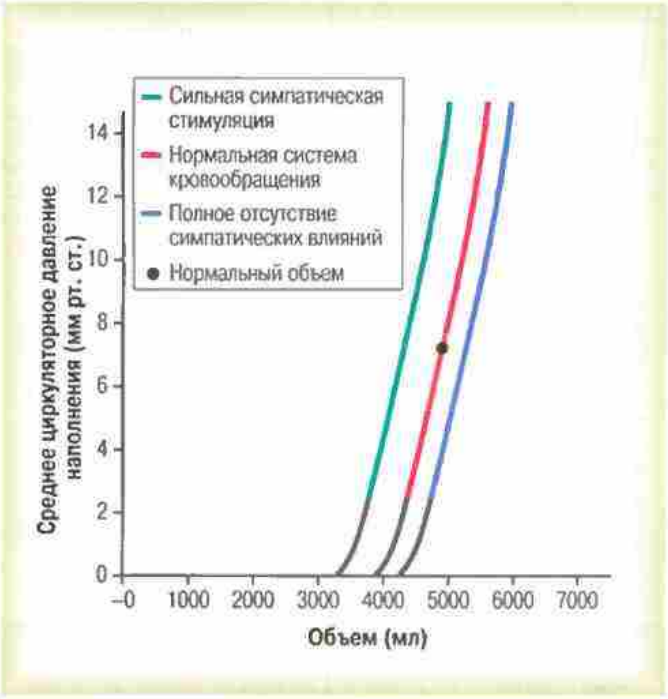


Рис. 20–10

Зависимость среднего циркуляторного давления наполнения от общего объема крови (кривые «объем–давление» для системы кровообращения). Показаны также кривые «объем–давление» на фоне усиленной стимуляции симпатических нервов, а также на фоне полного отсутствия симпатических влияний

Кривые сердечного выброса при одновременном действии нескольких факторов. На рис. 20–8 представлены кривые сердечного выброса, которые изменились за счет одновременного действия наружного по отношению к сердцу давления и изменения эффективности насосной функции сердца. Зная, что происходит с внесердечным давлением и насосной функцией сердца в данный момент, можно выразить способность сердца перекачивать кровь с помощью одной суммарной кривой сердечного выброса.

Кривые венозного возврата

Прежде чем завершить полный анализ регуляции сердечной деятельности, необходимо коснуться некоторых важных особенностей системной гемодинамики. Для анализа функций большого круга кровообращения извлечем сердце и легкие из организма подопытных животных и присоединим их к насосу и искусственной системе оксигенации. Затем будем менять величину таких параметров, как объем крови, периферическое сопротивление и центральное венозное давление в правом предсердии, чтобы анализировать состояние гемодинамики в каждом отдельном случае. В исследованиях такого рода обнаруживаются три принципиально важных фактора, которые влияют на венозный возврат крови к сердцу из большого круга кровообращения.

1. *Давление в правом предсердии*, которое противодействует току крови из вен в правое предсердие.
2. Степень наполнения сосудов большого круга кровообращения кровью (*среднее системное давление наполнения*). Среднее системное давление наполнения способствует току крови по направлению к сердцу. Это давление, которое можно измерить в любом участке большого круга кровообращения сразу после остановки сердца, когда кровоток прекращается. Подробно этот важный гемодинамический показатель изложен далее.
3. *Сопротивление току крови* между периферическими сосудами и правым предсердием.

Роль всех этих факторов может быть выражена количественно в виде *кривой венозного возврата.*

Нормальная кривая венозного возврата. Так же, как кривая сердечного выброса показывает соотношение насосной функции сердца и давления в правом предсердии, *кривая венозного возврата показывает соотношение венозного возврата и давления в правом предсердии*, т.е. зависимость объема крови, поступающей к сердцу, от уровня давления в правом предсердии.

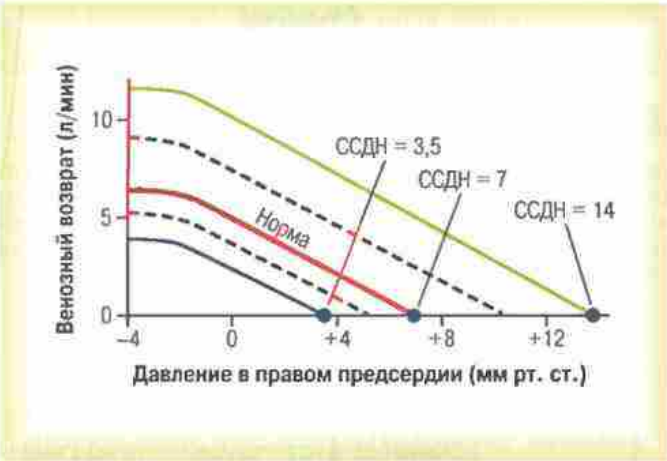


Рис. 20–11

Кривые венозного возврата. Кривая нормы соответствует среднему системному давлению наполнения (ССДН) = 7 мм рт. ст. Показано влияние на венозный возврат ССДН = 3,5 мм рт. ст. (кривая синего цвета) и ССДН = 14 мм рт. ст. (кривая зеленого цвета) [Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.B. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973]

Кривая на рис. 20–9 является *нормальной* кривой венозного возврата. По ней видно, что ослабление насосной функции сердца, приводящее к увеличению давления в правом предсердии, затрудняет возврат венозной крови из вен большого круга кровообращения к сердцу — и венозный возврат снижается. *Если все рефлекторные механизмы регуляции гемодинамики будут заблокированы*, венозный возврат уменьшится до нуля, когда давление в правом предсердии достигнет +7 мм рт. ст. Такое незначительное повышение давления в правом предсердии приводит к катастрофическому снижению венозного возврата. Дело в том, что сосуды большого круга кровообращения представляют собой растяжимое вместилище крови, и любое препятствие на пути тока крови к сердцу заставляет кровь накапливаться в сосудистом русле вместо того, чтобы возвращаться к сердцу.

Повышение давления в правом предсердии приводит к венозному стазу, насосная функция сердца также снижается до нуля, т.к. венозный возврат крови к сердцу прекращается. В результате величина артериального давления и венозного давления в большом круге кровообращения оказывается одинаковой (+7 мм рт. ст.), и кровоток останавливается. Этот уровень давления называют *средним системным давлением наполнения.*

Плато на кривой венозного возврата при отрицательно предсердном давлении вызвано коллапсом крупных вен. Когда давление в правом предсердии падает ниже нуля, т.е. ниже атмосферного, дальнейшее увеличение венозного возврата прекращается. К тому моменту, когда давление в правом предсердии снижается до –2 мм рт. ст., начинается плато на кривой венозного возврата. Венозный возврат остается на этом постоянном уровне, даже если давление в правом предсердии снизится до –20 мм рт. ст. и ниже (до –50 мм рт. ст.). Это связано с *коллапсом* (*спадением*) *вен* при переходе их из брюшной полости в грудную. Отрицательное давление в правом предсердии, засасывающее кровь, текущую по венам, приводит к слипанию стенок вен в том месте, где они вступают в грудную полость. Это препятствует увеличению тока крови из периферических вен в направлении сердца. Следовательно, даже очень отрицательное давление в правом предсердии не может существенно увеличить венозный возврат крови к сердцу по сравнению с той величиной, которая соответствует нормальному предсердному давлению 0 мм рт. ст.

Среднее циркуляторное давление наполнения и среднее системное давление наполнения, их влияние на венозный возврат. Когда насосная деятельность сердца прекращается (например, в результате фибрилляции желудочков, вызванной электрическим током), движение крови в системе кровообращения также прекращается буквально через несколько се-

Рис. 20–12

Кривые венозного возврата при разном уровне сопротивления венозному возврату. ССДН – среднее системное давление наполнения [Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.B. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973]

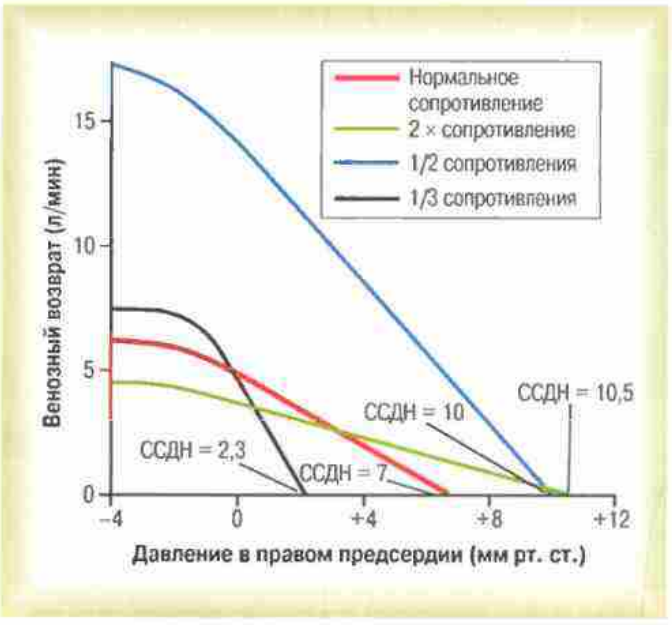


Рис. 20–13

Кривые венозного возврата, характерные для одновременного изменения среднего системного давления наполнения (ССДН) и сопротивления венозному возврату [Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.B. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973]

кунд. При этом во всех участках системы кровообращения (и в большом, и в малом круге кровообращения) устанавливается одинаковое давление, которое называют *средним циркуляторным давлением наполнения.*

Влияние объема крови на среднее циркуляторное давление наполнения. Чем больше объем крови в системе кровообращения, тем выше среднее циркуляторное давление наполнения, поскольку дополнительный объем крови вызывает растяжение стенок кровеносных сосудов. Красная кривая на рис. 20–10 показывает зависимость уровня среднего циркуляторного давления наполнения от объема крови в сосудистой системе. Обратите внимание, что при объеме крови 4000 мл среднее циркуляторное давление наполнения снижается до нуля, т.к. это «ненапряженный объем» сосудистой системы. Однако при объеме крови 5000 мл давление наполнения имеет нормальную величину 7 мм рт. ст. Дальнейшее увеличение объема крови приводит к повышению давления наполнения почти в линейной зависимости.

Влияние симпатической стимуляции на среднее циркуляторное давление наполнения. Кривые зеленого и синего цвета на рис. 20–10 демонстрируют влияние высокого и низкого уровня активности симпатических нервов на среднее циркуляторное давление наполнения, соответственно. Интенсивная симпатическая стимуляция приводит к сужению сосудов как большого, так и малого кругов кровообращения и даже полостей сердца. Емкость сосудистой системы уменьшается, поэтому тот же объем крови создает в ней более высокое давление наполнения. Так, при нормальном объеме крови максимальная симпатическая стимуляция увеличивает среднее давление наполнения в системе от 7 до 17 мм рт. ст., т.е. примерно в 2,5 раза.

И наоборот, полное устранение симпатических влияний вызывает расслабление кровеносных сосудов и сердца. Это приводит к снижению среднего циркуляторного давления наполнения с 7 до 4 мм рт. ст. Обратите также внимание на крутой подъем кривых «объем–давление» на рис. 20–10. Это означает, что даже незначительные изменения объема крови или емкости сосудистой системы, вызванные разным уровнем активации симпатических нервов, оказывают существенное влияние на среднее циркуляторное давление наполнения.

Среднее системное давление наполнения и его соотношение со средним циркуляторным давлением наполнения. *Среднее системное давление наполнения* несколько отличается от среднего циркуляторного давления наполнения. ССДН измеряют в сосудах большого круга кровообращения после остановки кровотока, вызванного пережатием крупных сосудов вблизи сердца, причем независимо от малого круга. Среднее системное давление наполнения практически невозможно измерить у животных при жизни, но оно является важным фактором, определяющим венозный возврат. *Среднее системное давление наполнения почти полностью соответствует среднему циркуляторному давлению наполнения,* т.к. малый круг кровообращения имеет емкость в 8 раз меньшую, чем большой круг, и вмещает только 1/10 общего объема крови.

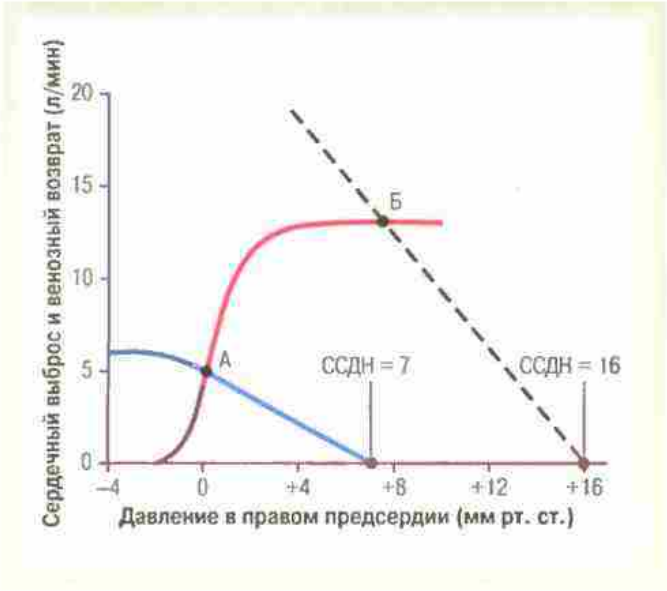


Рис. 20–14

Сопоставление нормальных кривых сердечного выброса (сплошная красная кривая) и венозного возврата (сплошная синяя кривая). Увеличение объема крови на 20% вызывает сдвиг кривой венозного возврата (пунктирная линия), в результате сердечный выброс и давление в правом предсердии смещаются из точки А в точку Б. ССДН – среднее системное давление наполнения

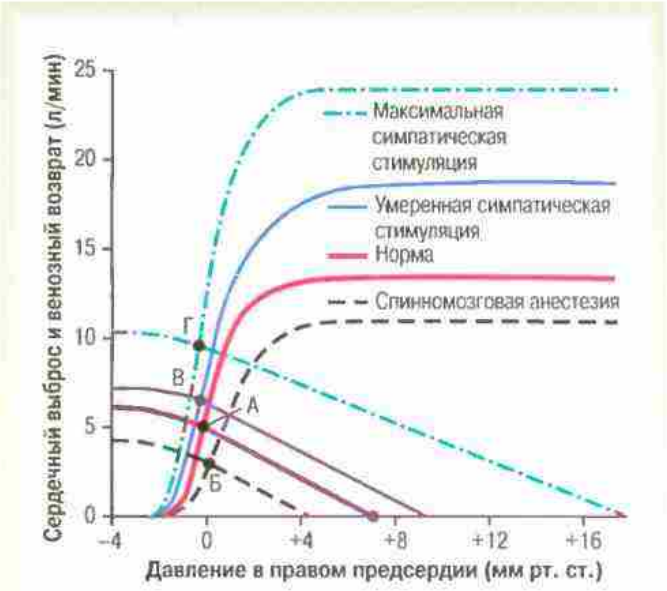


Рис. 20–15

Анализ влияния на сердечный выброс: (1) умеренной симпатической стимуляции (от точки А до точки В); (2) максимальной симпатической стимуляции (точка Г); (3) устранения симпатических влияний с помощью спинномозговой анестезии (точка Б) [Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.B. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973]

Зависимость кривой венозного возврата от изменений среднего системного давления наполнения. На рис. 20–11 показано влияние увеличения или уменьшения среднего системного давления наполнения на кривую венозного возврата. Обратите внимание, что ССДН в норме равно 7 мм рт. ст. Кривая, расположенная на рисунке выше нормы, соответствует среднему давлению наполнения 14 мм рт. ст., а кривая, расположенная ниже, — давлению наполнения 3,5 мм рт. ст. На основании этого можно сделать следующий вывод: чем выше среднее давление наполнения (т.е. чем «плотнее» сосудистая система заполнена кровью), тем сильнее кривая венозного возврата смещена *вверх* и *вправо*. И наоборот, чем ниже среднее давление наполнения, тем больше сдвиг кривой *вниз* и *влево*.

Другими словами, чем больше наполнение сосудистой системы кровью, тем легче возвращаться крови к сердцу по венам. И наоборот, чем меньше наполнение сосудистой системы, тем труднее крови возвращаться к сердцу.

Градиент давления, обеспечивающий венозный возврат. Когда градиент давления равен нулю, венозный возврат к сердцу невозможен. Если давление в правом предсердии повышается до уровня среднего давления наполнения, градиент давления между периферическими сосудами и правым предсердием исчезает. Следовательно, ток крови из периферических вен к правому предсердию становится невозможным. С другой стороны, если давление в правом предсердии становится ниже среднего давления наполнения, ток крови к сердцу возрастает пропорционально градиенту давления, как показывают кривые на рис. 20–11. Таким образом, *чем больше разница между средним давлением наполнения и давлением в правом предсердии, тем большим становится венозный возврат*. Эту разницу давлений называют *градиентом давления венозного возврата*.

Сопротивление венозному возврату. Кроме среднего давления наполнения, которое способствует движению крови из периферических сосудов по направлению к сердцу, существует сопротивление венозному току крови, которое называют *сопротивлением венозному возврату*. Бóльшую часть этого сопротивления оказывают вены, хотя отчасти оно зависит и от сопротивления артериол и мелких артерий.

Почему именно сопротивление вен является ведущим фактором, определяющим сопротивление венозному возврату? Дело в том, что увеличение сопротивления вен приводит к накоплению крови в самих периферических венозных сосудах. Однако венозное давление при этом увеличивается лишь немного, т.к. вены отличаются высокой растяжимостью. Величина венозного давления оказывается недостаточной для преодоления сопротивления венозному возврату, поэтому ток крови в правое предсердие катастрофически снижается. И наоборот, если происходит увеличение сопротивления артериол и мелких артерий, кровь накапливается в артериях, емкость которых в 30 раз меньше емкости вен, поэтому накопление даже небольшого количества крови в артериях существенно увеличива-

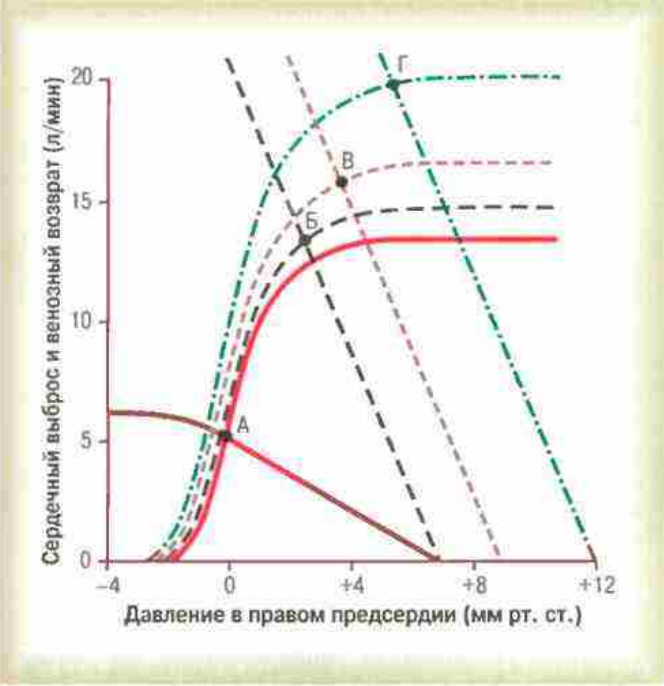


Рис. 20–16

Анализ последовательных изменений сердечного выброса и давления в правом предсердии у человека, возникших в результате внезапного открытия артериовенозного соустья. Последовательные стадии процесса соответствуют равновесным точкам: А – нормальное состояние, Б – сразу после открытия соустья, В – через 1 мин, когда активируются симпатические рефлекторные механизмы, Г – через несколько недель, когда произошло увеличение объема крови и началась гипертрофия миокарда [Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.B. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973]

ет артериальное давление (в 30 раз больше, чем в венах), и благодаря этому кровоток преодолевает возросшее сопротивление мелких артериальных сосудов. В количественном отношении сопротивление венозному возврату на 2/3 определяется сопротивлением венозных сосудов, и только на 1/3 — сопротивлением артериол и мелких артерий.

Венозный возврат можно рассчитать по формуле:

$$ВВ = \frac{ССДН - ДПП}{СВВ},$$

в которой ВВ — венозный возврат, ССДН — среднее системное давление наполнения, ДПП — давление в правом предсердии, СВВ — сопротивление венозному возврату. У здоровых взрослых людей эти показатели имеют следующую величину: венозный возврат равен 5 л/мин, среднее давление наполнения — 7 мм рт. ст., давление в правом предсердии — 0 мм рт. ст., а сопротивление венозному возврату равно 1,4 мм рт. ст. на 1 л протекающей крови.

Зависимость кривой венозного возврата от сопротивления венозному возврату. На рис. 20–12 показано влияние изменений сопротивления венозному возврату

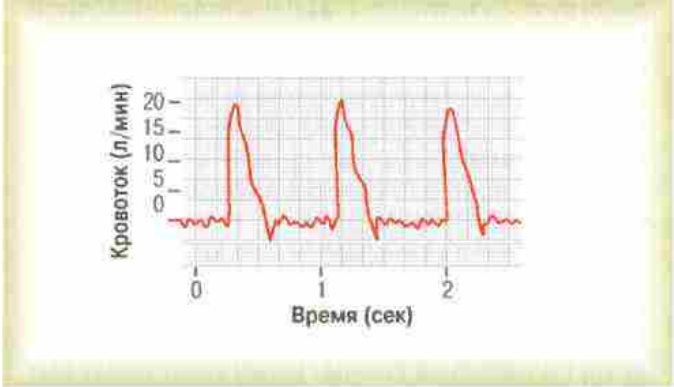


Рис. 20–17

Пульсирующий кровоток в начальной части аорты, регистрируемый электромагнитным флоуметром

на кривую венозного возврата. На рисунке видно, что *уменьшение* сопротивления в 2 раза по сравнению с нормальной величиной приводит к увеличению кровотока в 2 раза. Кривая венозного возврата при этом смещается *вверх*, и угол ее наклона увеличивается в 2 раза. И наоборот, *увеличение* сопротивления в 2 раза по сравнению с нормой смещает кривую *вниз*, а угол ее наклона уменьшается наполовину.

Обратите внимание также, что повышение давления в правом предсердии до уровня среднего давления наполнения приводит к падению венозного возврата до нуля при всех уровнях сопротивления венозному возврату. Дело в том, что независимо от уровня сопротивления в сосудистой системе отсутствие градиента давления делает ток крови невозможным (т.е. равным нулю). Следовательно, *максимальный уровень, до которого может увеличиться давление в правом предсердии*, независимо от степени сердечной недостаточности, равен среднему системному давлению наполнения.

Кривые венозного возврата при одновременном действии нескольких факторов. На рис. 20–13 представлены кривые венозного возврата, которые изменились за счет одновременных сдвигов среднего системного давления наполнения и сопротивления венозному возврату.

Анализ величины сердечного выброса и уровня давления в правом предсердии при помощи кривых сердечного выброса и венозного возврата

В системе кровообращения сердце и большой круг кровообращения функционируют совместно. Это значит, что: (1) венозный возврат крови из большого круга кровообращения к сердцу всегда равен сердечному выбросу; (2) давление в правом предсердии является общим показателем для внутрисердечной и системной гемодинамики.

Итак, для определения величины сердечного выброса и давления в правом предсердии нужно выполнить следующие действия: (1) оценить

насосную функцию сердца в данный момент и отобразить ее в виде кривой сердечного выброса; (2) оценить ток крови из большого круга кровообращения к сердцу в данный момент и отобразить его в виде кривой венозного возврата; (3) сопоставить эти две кривые относительно друг друга в общей системе координат, как показано на рис. 20–14.

На рисунке представлены две кривые — *нормальная кривая сердечного выброса* (красная линия) и *нормальная кривая венозного возврата* (синяя линия). Существует только одна точка (А), в которой венозный возврат равен сердечному выбросу. Этой точке соответствует нормальный уровень давления в правом предсердии. Следовательно, в норме все показатели (предсердное давление, сердечный выброс и венозный возврат) соответствуют точке А, которую называют *равновесной точкой*. В этой точке сердечный выброс равен 5 л/мин, а предсердное давление — 0 мм рт. ст.

Зависимость сердечного выброса от общего объема крови. Внезапное увеличение объема крови в организме на 20% приводит к увеличению сердечного выброса примерно в 2,5–3 раза по сравнению с нормой. Анализ этого влияния проведен на рис. 20–14. Сразу после вливания дополнительного объема крови и наполнения сосудистой системы ССДН увеличивается до 16 мм рт. ст. Это приводит к сдвигу кривой венозного возврата вправо. В то же время большой объем крови растягивает кровеносные сосуды, что уменьшает сосудистое сопротивление, в том числе и сопротивление венозному возврату. Это приводит к смещению кривой вверх. В результате этих двух эффектов вся кривая венозного возврата сдвигается далеко вправо. Новая кривая венозного возврата пересекает кривую сердечного выброса в точке Б. Это значит, что и венозный возврат, и сердечный выброс увеличиваются в 2,5–3 раза, а давление в правом предсердии возрастает до +8 мм рт. ст.

Компенсаторные механизмы, развивающиеся в ответ на увеличение венозного объема. Увеличение сердечного выброса за счет дополнительного объема крови продолжается недолго — в течение нескольких минут. Сразу же развиваются несколько компенсаторных процессов: (1) увеличение сердечного выброса приводит к *увеличению капиллярного давления*. Благодаря этому усиливается фильтрация жидкости через стенку капилляров в интерстициальное пространство, и объем крови уменьшается; (2) увеличение давления в венах приводит к дальнейшему постепенному их растяжению по механизму *релаксации напряжения*. Это способствует накоплению крови в венозных депо, таких как печень и селезенка. В результате *среднее системное давление снижается*; (3) увеличение кровотока в периферических тканях вызывает увеличение периферического сопротивления за счет миогенной ауторегуляции. Это приводит к увеличению *сопротивления венозному возврату*. Все перечисленные факторы способствуют возвращению среднего системного давления наполнения к нормальному уровню и вызывают сужение сосудов сопротивления большого круга кровообращения. Таким образом, в течение 10–40 мин сердечный выброс становится нормальным.

Влияние симпатической стимуляции на сердечный выброс. Симпатическая система влияет и на сердечную

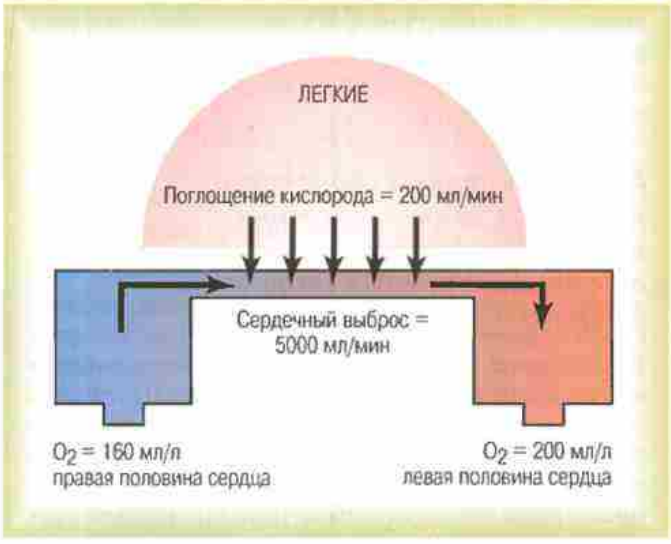


Рис. 20–18

Метод Фика для определения сердечного выброса

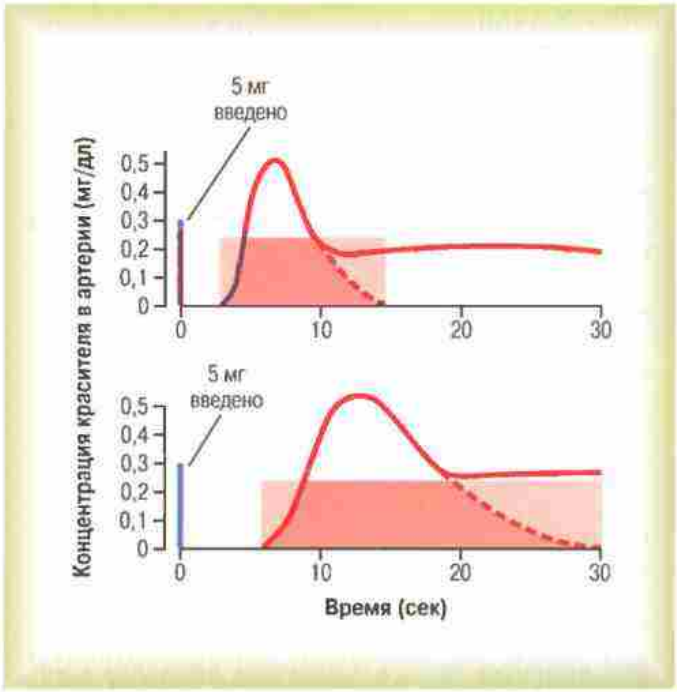


Рис. 20–19

Метод разведения индикатора для расчета величины сердечного выброса с помощью экстраполированной кривой концентрации красителя (два отдельных примера). Выделенный розовым цветом прямоугольник указывает на среднюю концентрацию красителя в артериальной крови и продолжительность периода циркуляции

деятельность, и на сосуды большого круга кровообращения: (1) происходит *усиление насосной функции сердца*; (2) в большом круге кровообращения *увеличивается среднее давление наполнения* за счет сужения периферических сосудов, особенно вен, что приводит к *увеличению сопротивления венозному возврату.*

На рис. 20–15 изображены *нормальные* кривые сердечного выброса и венозного возврата, которые пересекаются в равновесной точке А. Этой точке соответствует нормальная величина венозного возврата и сердечного выброса (5 л/мин) и нормальное давление в правом предсердии (0 мм рт. ст.). Обратите внимание, что максимальная симпатическая стимуляция (зеленая кривая) увеличивает ССДН до 17 мм рт. ст. (точка, в которой кривая венозного возврата зеленого цвета указывает на нулевой уровень). Кроме того, симпатическая стимуляция увеличивает эффективность насосной функции сердца почти на 100%. В результате сердечный выброс увеличивается в 2 раза, что соответствует новой равновесной точке Г, а *давление в правом предсердии практически не меняется.* Таким образом, симпатическая стимуляция способна увеличить сердечный выброс и даже удвоить его *на короткий промежуток времени*, пока другие компенсаторные механизмы только начинают действовать.

Изменение сердечного выброса при ослаблении симпатических влияний. Симпатические нервные влияния могут быть выключены с помощью *спинномозговой анестезии* или применением ряда препаратов, например *hexamethonium*, который блокирует передачу сигналов в симпатических ганглиях. Кривые на рис. 20–15, расположенные ниже нормальной, демонстрируют последствия спинномозговой анестезии: (1) *среднее давление наполнения снижается до 4 мм рт. ст.*; (2) *эффективность насосной функции сердца снижается до 80% нормального уровня.* Сердечный выброс снижается от точки А до точки Б, т.е. до 60% нормального уровня.

Эффект открытия большого артериовенозного соустья. На рис. 20–16 показаны различные стадии гемодинамических изменений, которые возникают после открытия большого артериовенозного соустья, благодаря чему кровь из артерии поступает прямо в вену.

1. Две красные кривые, пересекающиеся в точке А, указывают на нормальные условия гемодинамики.
2. Кривые, пересекающиеся в точке Б, характеризуют состояние гемодинамики *сразу после открытия соустья.* Основными изменениями являются: (1) смещение кривой венозного возврата вверх, вызванное *резким снижением сопротивления венозному возврату*, поскольку кровь теперь беспрепятственно течет из артерий в венозную систему, обходя мелкие периферические сосуды сопротивления; (2) *незначительное смещение кривой сердечного выброса*, поскольку открытие соустья приводит к уменьшению периферического сопротивления и падению артериального давления. Это облегчает насосную функцию сердца. В результате точке Б соответствуют *увеличение сердечного выброса от 5 л/мин до 13 л/мин* и *увеличение давления в правом предсердии до +3 мм рт. ст.*
3. Точка В характеризует состояние гемодинамики через 1 мин, когда симпатические рефлексы восстановили нормальный уровень артериального давления и вызвали два других эффекта: (1) увеличение среднего системного давления наполнения (за счет сужения вен и артерий) с 7 до 9 мм рт. ст., что вызвало сдвиг кривой венозного возврата вправо на 2 мм рт. ст.; (2) дальнейшее увеличение сердечного выброса за счет симпатической стимуляции сердца. Сердечный выброс увеличился до 16 л/мин, а давление в правом предсердии — до +4 мм рт. ст.
4. Точка Г характеризует состояние гемодинамики через несколько недель. К этому времени объем крови увеличился, т.к. некоторое снижение артериального давления и симпатическая стимуляция уменьшают почечный диурез. Среднее системное давление наполнения теперь увеличилось до +12 мм рт. ст., что привело к еще большему сдвигу кривой венозного возврата вправо. Продолжительная перегрузка сердца вызвала гипертрофию миокарда, и кривая сердечного выброса сместилась еще больше. Таким образом, точке Г соответствует сердечный выброс 20 л/мин и предсердное давление +6 мм рт. ст.

Регуляция сердечного выброса в других условиях. В главе 21 проводится анализ механизмов регуляции сердечного выброса во время выполнения физической нагрузки. В главе 22 проанализированы механизмы регуляции сердечного выброса на разных стадиях застойной сердечной недостаточности.

Методы измерения сердечного выброса

В экспериментах на животных удается канюлировать аорту, легочную артерию, крупные вены, впадающие в сердце, и измерить сердечный выброс с помощью электромагнитного или ультразвукового флоуметра.

У больных сердечный выброс, за редким исключением, измеряют непрямыми методами, не требующими хирургического вмешательства. Двумя широко распространенными методами являются *метод Фика* и *метод разведения индикатора.*

Пульсирующий характер кровотока, измеренного электромагнитным или ультразвуковым флоуметром

На рис. 20–17 представлена кривая кровотока, зарегистрированная у собаки в начальной части аорты с помощью электромагнитного флоуметра. На рисунке видно, что кровоток быстро нарастает до максимума во время систолы, а затем в конце систолы на долю секунды меняет направ-

ление на противоположное. Этот обратный ток крови закрывает аортальные клапаны, затем возвращается к нулевому уровню.

Измерение сердечного выброса методом Фика

Рис. 20–18 объясняет принцип метода Фика. На рисунке показано, что протекающая в легочных сосудах кровь поглощает 200 мл кислорода за 1 мин. Видно также, что венозная кровь, поступающая в правую половину сердца, содержит 160 мл кислорода на 1 л крови, в то время как артериальная кровь, покидающая левую половину сердца, содержит 200 мл кислорода на 1 л крови. Используя эти данные, можно рассчитать, что каждый литр крови, протекая через легочные сосуды, поглощает 40 мл кислорода.

Общее количество кислорода, поглощенного кровью в легких за минуту, равно 200 мл, и разделив 200 мл на 40, определим, сколько литров крови должно пройти через легкие, чтобы поглотить данное количество кислорода. Итак, количество крови, протекающее через легкие за 1 мин, равно 5 л, что и составляет величину сердечного выброса. Сердечный выброс можно рассчитать по формуле:

$$\text{Сердечный выброс (л/мин)} = \frac{\text{O}_2\text{, поглощенный легкими (мл/мин)}}{\text{Артериально-венозная разница O}_2\text{ (мл/л крови)}}.$$

Используя метод Фика для определения сердечного выброса у человека, необходимо взять пробу *смешанной венозной крови* из правого желудочка. Для этого зонд вводят в плечевую вену и продвигают его через подключичную вену в правое предсердие, а затем в правый желудочек или легочную артерию. Пробу *артериальной крови* можно взять из любой артерии большого круга кровообращения. *Скорость поглощения кислорода* в легких можно определить по уменьшению количества кислорода в выдыхаемом воздухе с помощью любого оксиметра.

Измерение сердечного выброса методом разведения индикатора

Для измерения сердечного выброса методом разведения индикатора небольшое количество *индикатора*, например красителя, вводят в крупную вену большого круга кровообращения или в правое предсердие. Индикатор быстро проходит из правой половины сердца в легочные сосуды, затем попадает в левую половину сердца, а из них — в артериальную систему. Концентрацию красителя определяют, пока кровь проходит через одну из периферических артерий, а затем строят кривую, как показано на рис. 20–19. В каждом из приведенных примеров 5 мл красителя трикабоцианина зеленого (Cardio-Green) было введено в момент времени «0». В верхней части рисунка видно, что в течение 3 сек после инъекции краситель в артериальном сосуде не появлялся, а затем концентрация его быстро нарастала до максимума в течение 6–7 сек. После этого концентрация быстро снижалась, но прежде чем она упала до нуля, началась повторная циркуляция красителя с током крови. Концентрация красителя опять начала нарастать. Для правильного расчета необходимо *экстраполировать* нисходящую часть первой кривой до нулевого уровня, как показано на рисунке пунктирной линией. Таким способом *экстраполированная кривая изменения концентрации* за период времени до рециркуляции красителя дает точный результат в своей первой части и приблизительный — в заключительной.

Получив экстраполированную кривую «концентрация–время», можно рассчитать среднюю концентрацию красителя в артериальной крови за весь период времени. Это можно сделать по кривой в верхней части рис. 20–19, измерив площадь как начальной, так и экстраполированной ее части, а затем усреднив концентрацию красителя за весь период времени кривой. Площадь кривой соответствует площади прямоугольника, выделенного на рисунке розовым цветом. При этом средняя концентрация красителя равна 0,25 мг/дл, а продолжительность тока крови, содержащей краситель, — 12 сек. Поскольку общее количество индикатора, введенного в кровоток в начале исследования, равно 5 мг, нетрудно рассчитать, что за 12 сек через артерию протекало 2 л крови, что соответствует сердечному выбросу 10 л/мин. Попробуйте самостоятельно рассчитать сердечный выброс по *экстраполированной* кривой, изображенной в нижней части рис. 20–19. Расчет производится по следующей формуле:

$$\text{Сердечный выброс (мл/мин)} = \frac{\text{Введенная краска (мг)} \times 60}{\left(\begin{array}{l}\text{Средняя концентрация}\\ \text{краски в каждом}\\ \text{миллилитре крови}\\ \text{на протяжении кривой}\end{array}\right) \times \left(\begin{array}{l}\text{Продолжительность}\\ \text{периода циркуляции}\\ \text{(сек)}\end{array}\right)}$$

Литература

Brengelmann G.L. A critical analysis of the view that right atrial pressure determines venous return. J Appl Physiol 94:849, 2003.

Gaasch W.H., Zile M.R. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Annu Rev Med. 55:373, 2004.

Guyton A.C. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. Physiol Rev 35:123, 1955.

Guyton A.C. Venous return. In: Hamilton WF (ed): Handbook of Physiology. Sec 2, Vol. 2. Baltimore, Williams & Wilkins, 1963, p. 1099.

Guyton A.C., Coleman T.G., Granger H.J. Circulation: overall regulation. Annu Rev Physiol 34:13, 1972.

Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.G. Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.

Guyton A.C., Lindsey A.W., Kaufmann B.N. Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. Am J Physiol 180:463–468, 1955.

Koch W.J., Lefkowitz R.J., Rockman H.A. Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. Annu Rev Physiol 62:237, 2000.

Rockman H.A., Koch W.J., Lefkowitz R.J. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. Nature 415:206, 2002.

Rothe C.F. Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. J Appl Physiol 74:499, 1993.

Rothe C.F. Reflex control of veins and vascular capacitance. Physiol Rev 63:1281, 1983.

Sarnoff S.J., Berglund E. Ventricular function. 1. Starling's law of the heart, studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. Circulation 9:706–718, 1953.

Uemura K., Sugimachi M., Kawada T. et al. A novel framework of circulatory equilibrium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 286:H2376, 2004.

Vatner S.F., Braunwald E. Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. N Engl J Med 293:970, 1975.

Кровоток в скелетных мышцах и сердечный выброс во время физической нагрузки. Коронарный кровоток и ишемическая болезнь сердца

В данной главе мы обсудим: (1) кровоток в скелетных мышцах; (2) кровоток в коронарной системе сердца. Регуляция кровотока в этих органах осуществляется главным образом за счет местных механизмов, регулирующих сосудистое сопротивление в соответствии с метаболическими потребностями мышечной ткани.

Кроме того, при обсуждении мы коснемся таких вопросов, как: (1) регуляция сердечного выброса при физической нагрузке; (2) развитие сердечных приступов; (3) боль при стенокардии.

Кровоток в скелетных мышцах и его регуляция при физической нагрузке

Тяжелая физическая нагрузка является самой мощной нагрузкой для системы кровообращения в целом. Дело в том, что скелетные мышцы составляют бóльшую часть массы тела и требуют интенсивного кровотока при нагрузке. В связи с этим у нетренированных людей сердечный выброс увеличивается в 4–5 раз по сравнению с состоянием покоя, а у хорошо тренированных — в 6–7 раз.

Уровень кровотока в скелетных мышцах

В покое кровоток в скелетных мышцах составляет в среднем 3–4 мл/мин на 100 г ткани. *При тяжелой физической нагрузке* у тренированного спортсмена кровоток может возрастать в 15 и даже в 25 раз, достигая 50–80 мл/мин/100 г ткани.

Кровоток во время сокращения мышц. На рис. 21–1 представлена регистрация изменений кровотока в икроножной мышце человека во время интенсивных *ритмических* сокращений. Обратите внимание, что кровоток увеличивается и уменьшается во время каждого сокращения. После выполнения упражнения кровоток остается на очень высоком уровне и только через несколько минут постепенно возвращается к исходному уровню.

Во время ритмических сокращений кровоток каждый раз снижается, т.к. происходит сдавливание кровеносных сосудов сокращающимися скелетными мышцами. Если же мышцы сокращаются *тетанически*, то происходит длительное сдавливание сосудов; кровоток в мышцах практически прекращается, что, в свою очередь, ведет к быстрому ослаблению сокращения.

Увеличение кровотока в капиллярах скелетных мышц при физической нагрузке. В покое в значительной части мышечных капилляров кровоток очень

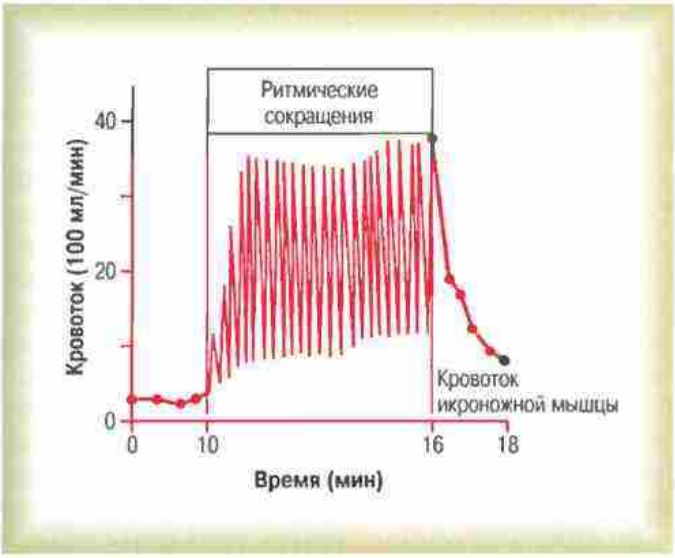


Рис. 21–1

Влияние ритмических мышечных сокращений на кровоток в икроножной мышце. Кровоток резко уменьшается в период сокращения и увеличивается в период расслабления мышцы [Barcroft and Dornhorst: J Physiol 109:402, 1949; с измен.]

низкий или даже отсутствует. Однако во время интенсивных сокращений все капилляры открываются. Открытие резервных, бездействующих капилляров уменьшает расстояние, которое приходится преодолевать кислороду и питательным веществам, диффундирующим из капилляров к волокнам скелетных мышц. Кроме того, в 2–3 раза увеличивается площадь поверхности капилляров, через которую происходит диффузия.

Регуляция кровотока в скелетных мышцах

Местная регуляция. Гипоксия в мышцах резко увеличивает местный кровоток. Многократное увеличение мышечного кровотока во время физической нагрузки происходит главным образом под действием химических факторов, которые непосредственно влияют на гладкомышечную стенку артериол и вызывают их расслабление. Одним из наиболее важных факторов является гипоксия, которая развивается в тканевой жидкости за счет усиленного потребления кислорода мышечными волокнами в процессе сокращения. Это приводит к расширению ближайших артериол, поскольку стенка артериол не может сокращаться при отсутствии кислорода. Кроме того, дефицит кислорода вызывает появление сосудорасширяющих веществ, действующих местно. Самым эффективным сосудорасширяющим веществом, скорее всего, является аденозин, однако экспериментальные исследования показывают, что даже большое количество аденозина, введенного прямо в артерию скелетной мышцы, не может поддерживать сосудорасширяющий эффект в течение более 2 ч.

Однако даже после того как мышечные артериолы становятся нечувствительными к сосудорасширяющему влиянию аденозина, другие факторы продолжают поддерживать усиленный кровоток в мышцах в течение всего периода физической нагрузки. Этими факторами являются: (1) ионы калия; (2) аденозинтрифосфат; (3) молочная кислота; (4) углекислый газ. Еще не совсем ясно, какова роль каждого из этих факторов в усилении кровотока скелетных мышц во время сократительной активности. Некоторые детали их сосудорасширяющего действия изложены в главе 17.

Нервная регуляция мышечного кровотока. Помимо местных сосудорасширяющих механизмов скелетные мышцы снабжаются симпатическими сосудосуживающими нервами, а также (у некоторых видов животных) симпатическими сосудорасширяющими нервами.

Симпатические сосудосуживающие нервы. Медиатором симпатических сосудосуживающих нервов является *норадреналин*. Максимальная активация симпатических адренергических нервов приводит к уменьшению кровотока в сосудах скелетных мышц в 2 и даже в 3 раза по сравнению с уровнем покоя. Такая реакция имеет важное физиологическое значение при развитии циркуляторного шока и в других случаях, когда жизненно необходимо поддерживать нормальный или даже высокий уровень системного артериального давления.

Кроме норадреналина, секретируемого окончаниями симпатических сосудосуживающих нервов, большое количество норадреналина и адреналина в кровоток выделяют клетки мозгового вещества надпочечников, особенно во время тяжелой физической нагрузки. Циркулирующий в крови норадреналин оказывает такое же сосудосуживающее влияние на сосуды скелетных мышц, как и медиатор симпатических нервов. Однако адреналин чаще всего вызывает умеренное расширение мышечных сосудов. Дело в том, что адреналин взаимодействует в основном с бета-адренорецепторами, активация которых приводит к расширению сосудов, в то время как норадреналин взаимодействует с альфа-адренорецепторами и всегда вызывает сужение сосудов (подробно см. главу 60).

Функциональная перестройка системы кровообращения во время физической нагрузки

Резкому увеличению кровотока в скелетных мышцах во время физической нагрузки способствуют три основных механизма: (1) возбужде-

ние симпатической нервной системы, вызывающее общие изменения в системе кровообращения; (2) увеличение артериального давления; (3) увеличение сердечного выброса.

Влияние симпатического возбуждения

В самом начале физической нагрузки сигналы, идущие от центров головного мозга, поступают не только к мотонейронам скелетных мышц, чтобы вызвать их сокращение, но и к сосудодвигательному центру, чтобы затем вызвать стимуляцию всех нейронов симпатической нервной системы организма. В то же время резко уменьшаются парасимпатические влияния на сердце. В результате развиваются следующие изменения в системе кровообращения.

Во-первых, стимулируется сердечная деятельность, а именно: увеличивается частота и сила сердечных сокращений за счет как возбуждающего симпатического влияния на сердце, так и освобождения сердца от тормозящих влияний парасимпатических нервов.

Во-вторых, происходит резкое сужение большей части периферических артериол, за исключением артериол сокращающихся мышц, где, наоборот, происходит местное расширение сосудов, механизмы которого изложены ранее. Таким образом, сердечная деятельность активируется, чтобы обеспечить усиленное кровоснабжение скелетных мышц, в то время как в сосудистых областях других органов кровоток временно уменьшается. Благодаря этим механизмам ток крови в скелетных мышцах увеличивается на 2 л/мин, что исключительно важно, например, для бегущего от опасности человека, когда буквально доли секунды отделяют его от гибели. И только в двух периферических сосудистых областях — *коронарной сосудистой системе и системе мозговых сосудов — не происходит сосудосуживающая реакция*, т.к. сосуды этих органов имеют крайне скудную сосудосуживающую иннервацию. При выполнении физической нагрузки мозг и сердце имеют не меньшее значение, чем скелетные мышцы, и кровоток в них должен быть высоким.

В-третьих, мышечная стенка *вен и других емких отделов сосудистой системы сокращается*, что приводит к значительному *повышению среднего давления наполнения*. Как мы знаем, это один из важнейших факторов, вызывающих увеличение венозного возврата крови к сердцу, а следовательно, и увеличение сердечного выброса (см. главу 20).

Увеличение артериального давления при физической нагрузке является результатом симпатической стимуляции

Важным результатом симпатической стимуляции является повышение артериального давления. Этот результат складывается из множества

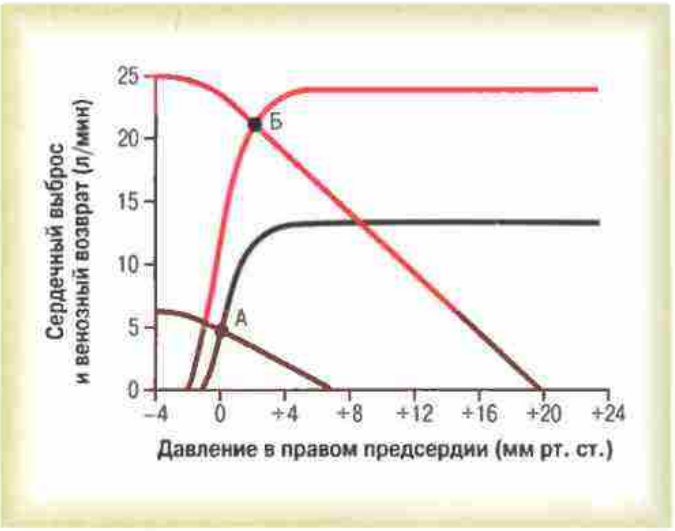


Рис. 21–2

Графический анализ изменений сердечного выброса и давления в правом предсердии во время тяжелой физической нагрузки. Кривые черного цвета отражают состояние покоя; кривые красного цвета — тяжелую физическую нагрузку

стимулирующих эффектов, таких как: (1) сужение артериол и мелких артерий в большинстве тканей, за исключением сокращающихся мышц; (2) усиление насосной функции сердца; (3) значительное увеличение среднего давления наполнения главным образом за счет сужения вен.

Эти изменения, возникающие одновременно, обычно приводят к росту артериального давления при физической нагрузке. Давление может увеличиться на 20 и даже на 80 мм рт. ст. в зависимости от условий, в которых выполняется нагрузка. Если работа требует участия небольшого количества мышц, но большого напряжения, возникает генерализованное возбуждение симпатической нервной системы. Расширение сосудов происходит только в нескольких работающих мышцах; во всех же остальных сосудистых областях происходит сужение сосудов. В результате среднее артериальное давление может подняться до 170 мм рт. ст. Такая ситуация возникает, например, когда стоящий на стремянке человек забивает молотком гвоздь в потолок. Напряжение при такой работе чрезвычайно велико.

С другой стороны, человек может выполнять тяжелую физическую нагрузку, такую как бег или плавание, а давление при этом увеличивается только на 20–40 мм рт. ст. Сравнительно небольшой прирост давления объясняется тем, что расширение сосудов происходит одновременно в большой массе сокращающихся мышц.

Почему так важно увеличение артериального давления во время физической нагрузки? Если в условиях эксперимента мышцы подвергают максимальной стимуляции, но без увеличения артериального

давления, мышечный кровоток увеличивается не более чем в 8 раз. Однако из исследований, проведенных у бегунов на марафонские дистанции, известно, что мышечный кровоток может увеличиваться с 1 л/мин в состоянии покоя до 20 л/мин при максимальной активности мышц, т.е. в 20 раз. Чем объяснить такое различие? Главным образом тем, что в естественных условиях при мышечной работе происходит *увеличение артериального давления*. Предположим, например, что артериальное давление увеличилось на 30%, как это обычно бывает при тяжелой физической нагрузке. Рост артериального давления приводит к увеличению силы, проталкивающей кровь через сосуды скелетных мышц, также на 30%. Но эффект ограничивается не только этим. Рост артериального давления приводит также к растяжению сосудов, поэтому общий мышечный кровоток увеличивается иногда более чем в 20 раз.

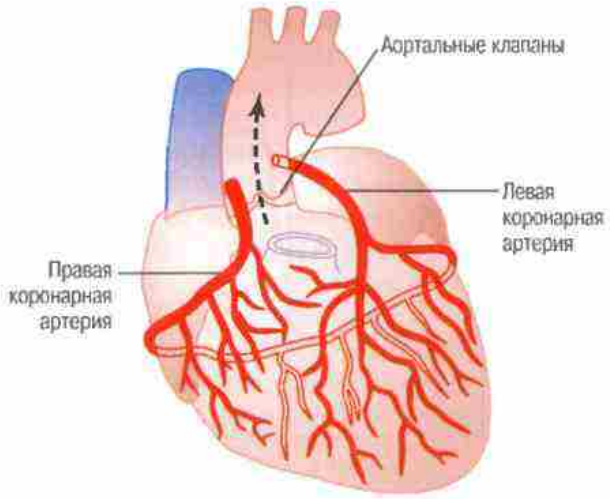


Рис. 21–3

Коронарные артерии

Увеличение сердечного выброса при физической нагрузке также чрезвычайно важно

Многочисленные физиологические механизмы, развивающиеся в процессе мышечной работы, приводят к увеличению сердечного выброса, причем пропорционально тяжести физической нагрузки. И действительно, способность системы кровообращения увеличивать сердечный выброс для лучшей доставки кислорода и питательных веществ мышцам, выполняющим тяжелую работу, не менее важна, чем сила сокращения самих мышц. Таким образом, на марафонской дистанции спортсмен, способный увеличить сердечный выброс в максимальной степени, станет победителем в забеге.

Графический анализ изменений сердечного выброса при физической нагрузке. На рис. 21–2 представлен графический анализ тех изменений сердечного выброса, которые происходят при тяжелой физической нагрузке. Кривые сердечного выброса и венозного возврата, пересекающиеся в точке А, дают представление о гемодинамике в состоянии покоя. Кривые, пересекающиеся в точке Б, дают представление об изменениях гемодинамики при тяжелой физической нагрузке. Обратите внимание, что увеличение сердечного выброса требует значительных изменений как кривой сердечного выброса, так и кривой венозного возврата.

Довольно легко понять, почему происходит смещение вверх кривой сердечного выброса. Это смещение является результатом симпатической стимуляции сердца, поскольку: (1) увеличивается частота сердечных сокращений, часто до 170–190 уд/мин и выше; (2) увеличивается сила сердечных сокращений примерно в 2 раза. Если бы не смещение кривой вверх, увеличение сердечного выброса ограничилось бы уровнем плато, характерного для кривой в состоянии покоя. Это значит, что сердечный выброс максимально увеличился бы только в 2,5 раза вместо 4-кратного увеличения у нетренированного бегуна и 7-кратного — у тренированного бегуна на марафонской дистанции.

Теперь посмотрим на кривые венозного возврата. Если не произойдет никаких изменений с кривой венозного возврата, то сердечный выброс во время нагрузки изменится незначительно, т.к. уровень плато на кривой венозного возврата в покое соответствует всего 6 л/мин. Тем не менее, происходят два важных изменения.

1. Среднее давление наполнения значительно увеличивается с началом физической нагрузки. Отчасти это связано с *сокращением вен и других емких областей сосудистой системы под действием симпатических нервов*. Кроме того, напряжение мышц брюшной стенки и других скелетных мышц вызывает сдавление большого числа сосудов внутренних органов, что тоже увеличивает среднее давление наполнения. При максимальной нагрузке давление наполнения может увеличиться с 7 до 30 мм рт. ст., т.е. в несколько раз.
2. *Кривая венозного возврата смещается вверх*, угол наклона ее нисходящей части увеличивается. Это происходит за счет уменьшения сопротивления практически всех кровеносных сосудов сокращающихся скелетных мышц, что также уменьшает сопротивление венозному возврату крови к сердцу.

Таким образом, сочетание двух факторов (увеличение среднего давления наполнения и уменьшение сопротивления венозному возврату) вызывает значительное смещение кривой венозного возврата вверх.

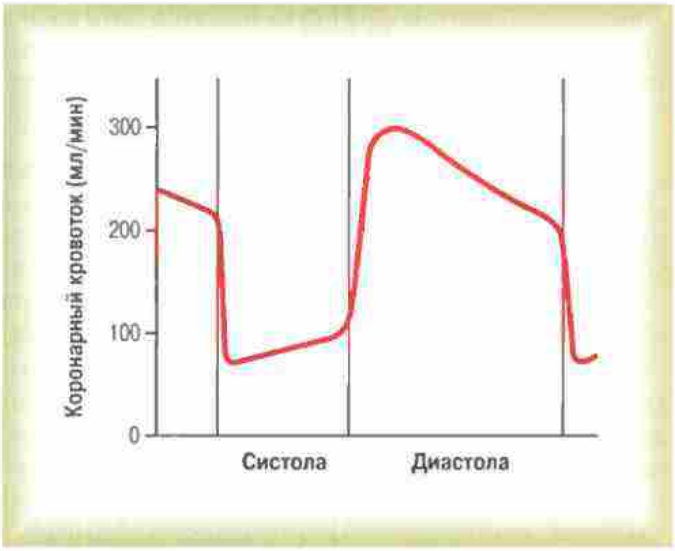


Рис. 21–4

Фазовые изменения кровотока в коронарных капиллярах левого желудочка у человека во время систолы и диастолы (экстраполяция данных, полученных в экспериментах на собаках)

За счет изменений обеих кривых — кривых венозного возврата и сердечного выброса — состояние гемодинамики в отличие от прежнего уровня покоя (точка А) характеризует новая равновесная точка (точка Б) (рис. 21–2). Обратите особое внимание, что давление в правом предсердии увеличилось незначительно, всего на 1,5 мм рт. ст. В действительности у тренированных людей с сильным сердцем давление в правом предсердии часто опускается ниже уровня покоя, т.к. во время тяжелой физической работы происходит интенсивная стимуляция сердца симпатическими нервами.

Коронарное кровообращение

Примерно 30% смертей в экономически развитых странах Запада происходят в результате повреждений коронарных артерий. Практически все пожилые люди этих стран страдают, по меньшей мере, от нарушений коронарного кровотока. В связи с этим для понимания этой важной медицинской проблемы необходимо изучение нормальной и патологической физиологии коронарного кровообращения .

Анатомия и физиология коронарного кровоснабжения

На рис. 21–3 показано сердце и его коронарная система. Обратите внимание, что главные коронарные артерии расположены на поверхности сердца, а мелкие артерии проникают с поверхности в толщу мышечной массы. Через эти артерии и осуществляется кровоснабжение миокарда. И только 1/10 мм внутренней эндокардиальной по-

Рис. 21–5

Схема эпикардиальных, внутримышечных и эндокардиальных коронарных сосудов

верхности сердечной мышцы снабжается кровью прямо из полостей сердца, т.е. этот источник кровоснабжения очень мал.

Левая коронарная артерия снабжает кровью преимущественно переднюю и боковую стенки левого желудочка; *правая коронарная артерия* снабжает кровью правый желудочек, а также заднюю стенку левого желудочка (у 80–90% людей).

Бóльшая часть венозной крови от левого желудочка поступает в правое предсердие через *коронарный синус*. Кровоток через коронарный синус составляет почти 75% общего коронарного кровотока. Бóльшая часть венозной крови от правого желудочка поступает через мелкие *передние коронарные вены* непосредственно в правое предсердие, не вливаясь в коронарный синус. И совсем небольшая часть венозной крови возвращается в сердце по мельчайшим *тебезиевым венам*, которые открываются прямо во все полости сердца.

Нормальный коронарный кровоток

Коронарный кровоток у человека в состоянии покоя равен примерно 225 мл/мин, что составляет 4–5% общего сердечного выброса.

Во время тяжелой физической нагрузки сердечный выброс у молодых здоровых людей увеличивается в 4–7 раз, причем на фоне увеличения артериального давления. Следовательно, *работа*, производимая сердцем в разных условиях, может увеличиваться в 6–9 раз. В то же время коронарный кровоток увеличивается в 3–4 раза, чтобы удовлетворить возросшие метаболические потребности миокарда. Увеличение кровотока не соответствует увеличению рабочей нагрузки на сердце. Это значит, что отношение энергозатрат к величине коронарного кровотока возрастает. Следовательно, должна возрасти эффективность использования энергии миокардом для компенсации относительной недостаточности коронарного кровотока.

Фазовые изменения коронарного кровотока в течение систолы и диастолы. Эффект компрессии коронарных сосудов сердечной мышцей. На рис. 21–4 показаны изменения тока крови *через капиллярную сеть* левого желудочка человека во время систолы и диасто-

лы (данные экстраполированы из экспериментов на животных). Обратите внимание, что капиллярный кровоток левого желудочка падает до очень низких величин во время *систолы*, в то время как во всех сосудистых областях организма кровоток во время систолы увеличивается. Причиной снижения кровотока является мощное сокращение миокарда левого желудочка и сдавление сосудов, проходящих в толще миокарда, во время систолы.

Во время *диастолы*, когда сердечная мышца расслабляется и кровь в капиллярную сеть поступает свободно, кровоток увеличивается.

В *правом* желудочке кровоток через коронарные капилляры также испытывает фазные изменения, однако сила сокращения правого желудочка гораздо меньше, поэтому изменения кровотока во время систолы выражены слабее, чем в левом желудочке.

Сравнение эпикардиального и эндокардиального коронарного кровотока. Влияние внутрисердечного давления. На рис. 21–5 представлена схема коронарных сосудов, находящихся в сердечной мышце на разной глубине. *Эпикардиальные коронарные артерии*, расположенные на наружной поверхности сердца, снабжают кровью бóльшую часть миокарда. Мелкие *внутримышечные артерии* являются веточками эпикардиальных артерий; они пронизывают миокард стенки сердца. Под эндокардом расположены сплетения *субэндокардиальных артерий*. Во время систолы кровь протекает через субэндокардиальные артериальные сплетения левого желудочка, в то время как внутримышечные коронарные артерии сдавливаются мощным сокращением стенки желудочка. Однако уменьшение кровотока в них компенсируется разветвленной системой субэндокардиальных сплетений. Далее в этой главе увидим, что различие в интенсивности кровотока через эпикардиальные и эндокардиальные артерии играет важную роль в развитии некоторых вариантов коронарной ишемии.

Регуляция коронарного кровотока

Уровень метаболизма в миокарде является ведущим фактором регуляции коронарного кровотока

Коронарный кровоток регулируется главным образом расширением артериол в ответ на возросшие метаболические потребности миокарда. Это значит, что, как только увеличивается сила сердечных сокращений, увеличивается и кровоток в коронарной системе. И наоборот, уменьшение активности сердца сопровождается уменьшением коронарного кровотока. Местные механизмы регуляции коронарного кровотока — такие же, как и во всех других тканях организма, особенно в скелетных мышцах.

Потребность в кислороде — главный фактор местной регуляции коронарного кровотока. Кровоток в коронарных сосудах находится в прямой пропорциональной зависимости от потребности сердечной мышцы в кислороде. Обычно сердечная мышца поглощает около 70% общего количества кислорода из протекающей артериальной крови. После этого кислорода в крови остается немного, поэтому дополнительное снабжение миокарда кислородом практически невозможно без увеличения коронарного кровотока. К счастью, коронарный кровоток увеличивается прямо пропорционально количеству кислорода, поглощенному сердечной мышцей при усилении метаболизма.

Однако точные механизмы расширения коронарных сосудов при увеличении потребления кислорода миокардом остаются неясными. Многие исследователи предполагают, что уменьшение концентрации кислорода в тканях сердца приводит к выделению сосудорасширяющих веществ, которые вызывают расширение артериол. К веществам с выраженным сосудорасширяющим действием относят аденозин. Низкая концентрация кислорода в мышечных клетках приводит к расщеплению большого числа молекул АТФ до аденозинмонофосфата, небольшое количество которого затем расщепляется далее. В результате в тканевую жидкость выделяется аденозин, который способствует увеличению местного коронарного кровотока. Затем бóльшая часть аденозина реабсорбируется клетками сердца и используется ими повторно.

Аденозин не является единственным признанным сосудорасширяющим фактором. Другие факторы, такие как аденозинфосфаты, ионы калия, ионы водорода, углекислый газ, брадикинин, простагландины, оксид азота, также расширяют сосуды.

Существуют определенные трудности с обоснованием сосудорасширяющих гипотез. Во-первых, фармакологические агенты, которые полностью или частично блокируют сосудорасширяющее влияние аденозина, не предотвращают расширение коронарных сосудов при активации сердечных сокращений. Во-вторых, исследования кровотока в скелетных мышцах показали, что непрерывное введение аденозина поддерживает сосудорасширяющий эффект только на протяжении 1–3 ч, в то время как сократительная активность мышц продолжает вызывать расширение сосудов даже после того, как они перестали реагировать на введение аденозина. Это подтверждает гипотезу о возможном участии многих сосудорасширяющих факторов в местной регуляции кровотока.

Нервная регуляция коронарного кровотока. Стимуляция сердечных нервов оказывает как прямое влияние на коронарный кровоток, так и непрямое. Прямое влияние развивается под действи-

ем ацетилхолина, медиатора парасимпатических (блуждающих) нервов, и норадреналина, медиатора симпатических нервов сердца. Непрямое влияние развивается вторично, за счет уменьшения или увеличения уровня метаболизма при изменении сердечной деятельности.

Непрямое влияние, которое чаще бывает противоположно прямому влиянию, играет ведущую роль в регуляции коронарного кровотока в нормальных условиях. Так, симпатическая стимуляция, приводящая к выделению большого количества адреналина и норадреналина, увеличивает частоту и силу сердечных сокращений. При этом увеличивается и уровень метаболизма в миокардиальных волокнах. Усиление метаболизма, в свою очередь, включает механизмы местной регуляции коронарного кровотока, связанные с расширением коронарных сосудов, и коронарный кровоток увеличивается пропорционально возросшим метаболическим потребностям сердечной мышцы. И наоборот, стимуляция блуждающих нервов приводит к выделению ацетилхолина, который уменьшает частоту сердечных сокращений и несколько угнетает силу сокращений. Торможение сердечной деятельности сопровождается снижением уровня метаболизма и потребления кислорода, что приводит к сужению коронарных артерий.

Прямое влияние нервных стимулов на коронарные сосуды. Иннервация коронарной системы желудочков парасимпатическими (блуждающими) нервами не отличается высокой плотностью. Тем не менее, *ацетилхолин, выделяющийся из окончаний блуждающих нервов, оказывает прямое сосудорасширяющее влияние на коронарные артерии.*

Иннервация коронарных сосудов *симпатическими нервами* выражена гораздо сильнее. В главе 60 мы увидим, что симпатические медиаторы могут оказывать как сосудосуживающее, так и сосудорасширяющее влияние. Это зависит от наличия или отсутствия соответствующих адренорецепторов в стенке кровеносных сосудов. Суживающий эффект развивается при взаимодействии медиаторов с *альфа-адренорецепторами*; расширяющий эффект развивается при взаимодействии медиаторов с *бета-адренорецепторами* гладкомышечных клеток. Оба типа адренорецепторов имеются в коронарных сосудах. Следует подчеркнуть, что в эпикардиальных сосудах преобладают альфа-адренорецепторы, в то время как во внутримышечных артериях, вероятно, преобладают бета-адренорецепторы. Таким образом, симпатическая стимуляция может вызывать (по меньшей мере, теоретически) умеренное сужение или расширение коронарной системы, но чаще — сужение. У некоторых людей альфа-сосудосуживающий механизм является непропорционально сильным. Такие люди при возбуждении могут страдать ишемией миокарда спастического характера и испытывать стенокардитические боли в сердце.

Метаболические факторы, особенно потребление кислорода миокардом, играют ведущую роль в регуляции коронарного кровотока. Если прямые влияния сердечных нервов меняют уровень коронарного кровотока в невыгодном для миокарда направлении, метаболический контроль в течение нескольких секунд перестраивает сосудистые реакции, адаптируя коронарный кровоток к потребностям сердечной мышцы.

Специфические особенности метаболизма сердечной мышцы

Основные принципы клеточного метаболизма изложены в главах 67–72. Они справедливы и для сердечной мышцы, и для других тканей, однако в сердце метаболические процессы имеют свои отличительные особенности. Наиболее важной особенностью является то, что в условиях покоя миокард использует главным образом жирные кислоты для получения энергии, а не углеводы, как другие ткани. Примерно 70% всей энергии в миокарде освобождается за счет окисления жирных кислот. Однако в условиях недостатка кислорода (в анаэробных или ишемических условиях) метаболизм в миокарде переходит на путь анаэробного гликолиза. К сожалению, гликолиз требует большого количества глюкозы, транспортируемой кровью, и сопровождается накоплением большого количества

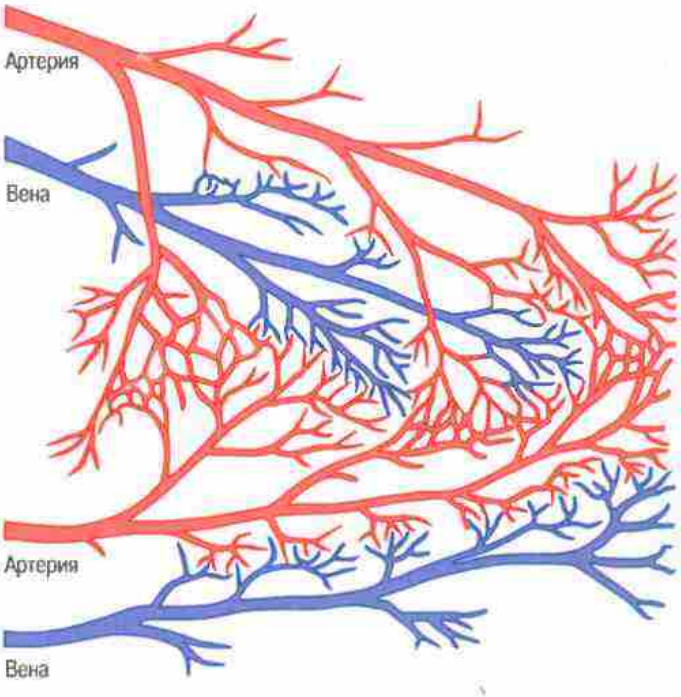


Рис. 21–6

Анастомозы в системе мелких коронарных артерий (в норме)

молочной кислоты, что, вероятно, и провоцирует появление боли при ишемии миокарда (см. далее в этой главе).

Как и в других тканях, в миокарде более чем 95% метаболической энергии, высвобождаемой при окислении, используется для синтеза АТФ в митохондриях. АТФ, в свою очередь, является источником энергии для мышечного сокращения и других внутриклеточных процессов. При тяжелой коронарной ишемии АТФ расщепляется до АДФ, затем до АМФ и аденозина. Поскольку мембрана кардиомиоцитов в некоторой степени проницаема для аденозина, он диффундирует из клеток в циркулирующую кровь.

Полагают, что выделение аденозина кардиомиоцитами приводит к расширению коронарных артериол во время коронарной гипоксии.

Однако потери аденозина имеют серьезные последствия для мышечных клеток. Примерно через 30 мин от начала тяжелой коронарной ишемии (например, в результате инфаркта миокарда) клетки теряют половину общего количества аденина через поврежденные клеточные мембраны. В нормальных клетках эти потери могли бы возмещаться вновь синтезированным аденином при скорости синтеза всего 2% в час (но не в ишеминизированных клетках). Таким образом, если приступ ишемии продолжается 30 мин и дольше, восстановление кровотока может оказаться слишком запоздавшим, чтобы сохранить жизнеспособность кардиомиоцитов. Это и является одной из основных причин гибели сердечных клеток при ишемии миокарда.

Ишемическая болезнь сердца

Основной причиной смерти в странах Запада является ишемическая болезнь сердца в результате недостаточности коронарного кровообращения. В США 35% населения умирает по этой причине. Иногда смерть происходит внезапно, в результате острого тромбоза коронарной артерии или фибрилляции сердца. В других случаях слабость сердечной мышцы развивается постепенно, в течение недель и даже лет. В данной главе обсуждается развитие *острой коронарной ишемии* в результате *острой коронарной окклюзии и инфаркта миокарда.* В главе 22 обсуждается течение *хронической сердечной недостаточности*, которая чаще возникает за счет медленно прогрессирующей коронарной ишемии и слабости сердечной мышцы.

Атеросклероз является причиной ишемической болезни сердца. Наиболее частой причиной уменьшения коронарного кровотока является *атеросклероз.* Развитие атеросклеротического процесса — специфическое нарушение липидного обмена (см. главу 68). Суть этого процесса заключается в следующем.

У людей с генетической предрасположенностью к атеросклерозу, а также у людей, потребляющих большое количество холестерола с пищей и ведущих малоподвижный образ жизни, избыток холестерола постепенно откладывается в артериях под эндотелиальным слоем. Постепенно эти отложения прорастают фиброзной тканью и часто кальцинируются. В результате формируются *атеросклеротические бляшки*, которые выступают в просвет сосуда и приводят к полному или частичному перекрытию кровотока. Типичное место расположения атеросклеротических бляшек — первые несколько сантиметров крупных коронарных артерий.

Острая коронарная окклюзия

Острая коронарная окклюзия (закупорка сосуда) чаще развивается у людей с атеросклерозом коронарных артерий и почти никогда — у людей с нормальным коронарным кровообращением. Острая окклюзия может быть вызвана одной из следующих причин.

1. Атеросклеротическая бляшка приводит к местному свертыванию крови и образованию *тромба*, который перекрывает просвет артерии. Тромб возникает, если атеросклеротическая бляшка повреждает эндотелий и вступает в прямой контакт с протекающей кровью. Поскольку бляшка имеет неровную поверхность, происходит адгезия тромбоцитов к поверхности бляшки, откладывается фибрин, образуется красный тромб, который продолжает расти, пока полностью не перекроет просвет сосуда. Нередко тромб отрывается от

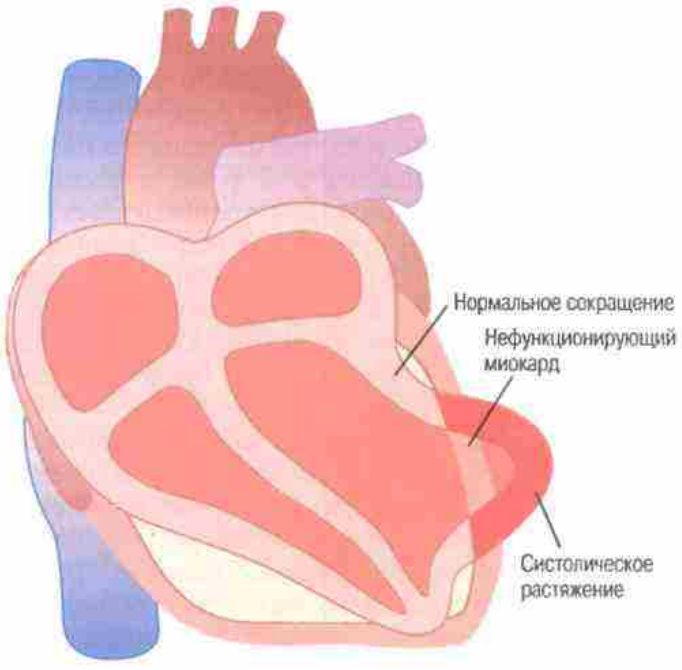


Рис. 21–7

Систолическое растяжение в зоне ишемии сердечной мышцы

атеросклеротической бляшки и с током крови попадает в периферическую ветвь коронарной артерии, блокируя кровоток в этом участке. Тромбы, которые закупоривают сосуд, попадая в него с кровью, называют *эмболами.*

2. Многие клиницисты полагают, что местный спазм коронарной артерии тоже может вызвать нарушение кровообращения. Причиной спазма может быть непосредственное раздражение гладкомышечной стенки артерии краями атеросклеротической бляшки или же местное рефлекторное сосудосуживающее влияние. Спазм артерии приводит к *вторичному тромбообразованию.*

Жизненно важное значение коллатерального кровообращения в сердце. Тяжесть повреждения сердечной мышцы как при медленном развитии атеросклеротического процесса, так и при внезапной окклюзии коронарных артерий в большой степени зависит от состояния коллатерального кровообращения сердца. Имеет значение и уже существующая коллатеральная сеть, и коллатерали, которые открываются в первые минуты окклюзии.

В здоровом сердце практически нет коллатералей между крупными коронарными артериями, однако существуют множество коллатеральных анастомозов между мелкими артериями диаметром от 20 до 250 мкм (см. рис. 21–6).

При внезапной окклюзии одной из основных коронарных артерий мелкие анастомозы начинают расширяться уже через несколько секунд. Однако кровоток через мелкие коллатеральные сосуды обычно бывает в 2 раза меньше, чем требуется для выживания сердечных клеток.

В течение следующих 8–24 ч диаметр коллатеральных анастомозов существенно не увеличивается. Затем коллатеральный кровоток начинает расти. На второй или третий день его интенсивность увеличивается в 2 раза, а к концу первого месяца коронарный кровоток достигает нормального уровня. Благодаря развитию коллатеральных сосудов многие больные практически полностью выздоравливают после перенесенной коронарной окклюзии, если только зона повреждения миокарда не была слишком большой.

Если атеросклеротическое сужение коронарных артерий прогрессирует медленно, в течение многих лет, коллатеральное кровообращение развивается по мере того, как атеросклеротическое поражение становится все тяжелее. Поэтому у такого рода больных никогда не бывает острых нарушений сердечной деятельности. Однако коллатеральный кровоток не может компенсировать все большее развитие склеротического процесса, тем более что атеросклероз нередко поражает и сами коллатеральные сосуды. Если это происходит, производительность сердца резко ограничивается, оно оказывается не в состоянии перекачивать необходимый объем крови даже в состоянии покоя. Это является самой распространенной причиной развития сердечной недостаточности у большого числа пожилых людей.

Инфаркт миокарда

Сразу же после острой коронарной окклюзии кровоток в сосудах, расположенных ниже места окклюзии, прекращается, за исключением небольшого коллатерального тока крови из пограничных сосудов. Зона миокарда, где кровоток отсутствует или настолько мал, что не может поддерживать жизнеспособность клеток, становится зоной *инфаркта.* Весь же патологический процесс называют *инфарктом миокарда.*

Вскоре после начала развития инфаркта некоторое количество крови начинает проникать в пораженную зону по коллатеральным сосудам. Это в сочетании с нарастающим расширением и переполнением местных сосудов приводит к застою крови в инфарктной зоне. Вместе с тем мышечные волокна используют последние порции кислорода, и гемоглобин крови в зоне инфаркта полностью восстанавливается. В связи с этим инфарктная зона приобретает характерный сине-коричневый цвет с переполненными кровью сосудами, кровоток в которых остановился. На более поздних стадиях увеличивается проницаемость сосудистых стенок, происходит выход жидкости, и ткани становятся отечными. Мышечные волокна тоже начинают набухать, что связано с нарушением клеточного метаболизма. Через несколько часов после прекращения кровоснабжения кардиомиоциты погибают.

Сердечной мышце требуется примерно 1,3 мл кислорода на 100 г ткани в минуту только для того, чтобы сохранить жизнеспособность. Сравните эту величину с нормальным снабжением левого желудочка в состоянии покоя, которое составляет 8 мл кислорода на 100 г мышечной ткани в минуту. Следовательно, если сохраняется 15–30% нормального уровня коронарного кровотока, характерного для состояния покоя, некроз клеток не происходит.

Субэндокардиальный инфаркт. Во внутренних, субэндокардиальных слоях миокарда инфаркт развивается гораздо чаще, чем в наружных, эпикардиальных слоях. Это можно объяснить тем, что субэндокардиальные мышечные волокна имеют неблагоприятные условия кровоснабжения, потому что кровеносные сосуды внутренних слоев миокарда подвергаются действию внутрисердечного давления. Происходит сдавливание (или компрессия) этих сосудов, особенно во время систолы желудочков. В связи с

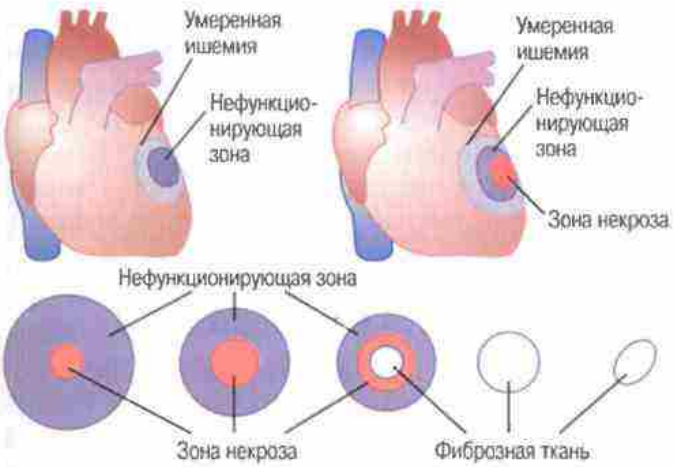


Рис. 21–8

Верхняя часть: небольшая зона и обширная зона коронарной ишемии. Нижняя часть: стадии выздоровления после перенесенного инфаркта миокарда

этим при нарушениях коронарного кровообращения первыми повреждаются субэндокардиальные участки сердечной мышцы, а затем патологический процесс распространяется к наружным, эпикардиальным участкам.

Причины смерти при острой коронарной окклюзии

Основными причинами смерти при острых инфарктах миокарда являются: (1) *уменьшение сердечного выброса*; (2) застой крови в сосудах малого круга кровообращения и смерть в результате *отека легких*; (3) *фибрилляция сердца*; (4) *разрыв сердца* (гораздо реже).

Уменьшение сердечного выброса. Систолическое растяжение и кардиогенный шок. Если часть миокардиальных волокон не сокращается, а другая — сокращается, но слишком слабо, насосная функция патологически измененных желудочков резко нарушается. Сила сердечных сокращений при инфаркте часто уменьшается даже в большей степени, чем можно было ожидать. Причиной этого является так называемый феномен *систолического растяжения*. На рис. 21–7 видно, что в то время как здоровые участки сердечной мышцы сокращаются, ишеминизированные участки, в которых мышечные волокна подверглись некрозу и не функционируют, вместо сокращения выбухают наружу под действием высокого внутрижелудочкового давления. Из-за этого сокращение желудочка становится малоэффективным.

Когда сократительная способность сердца снижается, и оно оказывается не в состоянии перекачивать достаточное количество крови в периферическую артериальную систему, развивается сердечная недостаточность и некроз периферических тканей в результате так называемой периферической ишемии. Это состояние называют *коронарным шоком*, *кардиогенным шоком*, *сердечным шоком* или *недостаточностью сердечного выброса*. Оно подробно изложено в следующей главе. Кардиогенный шок обычно развивается, если более 40% массы левого желудочка подверглось инфаркту, у 85% больных это приводит к летальному исходу.

Застой крови в венозной системе. Когда насосная функция сердца снижается, возникает застой крови в предсердиях, а также в сосудах малого или большого круга кровообращения. Это приводит к увеличению капиллярного давления, особенно в капиллярах легких.

В первые несколько часов после инфаркта миокарда застой крови в венах не создает дополнительных трудностей для гемодинамики. Симптомы венозного застоя появляются через несколько дней по нескольким причинам. Резкое уменьшение сердечного выброса ведет к уменьшению почечного кровотока. Затем уменьшается почечный диурез (см. главу 22). Происходит увеличение общего объема циркулирующей крови, и появляются *симптомы венозного застоя*. В этой связи у многих больных, состоянию которых в первые несколько дней, казалось бы, ничего не угрожает, внезапно развивается отек легких. Через несколько часов после появления первых легочных симптомов многие пациенты умирают.

Фибрилляция желудочков после инфаркта миокарда. Многие больные с острой коронарной окклюзией умирают от *внезапной фибрилляции желудочков*. Вероятность развития фибрилляции особенно велика при обширных инфарктах, однако она не исключена и при окклюзии мелких сосудов. Кроме того, некоторые больные с хронической коронарной недостаточностью внезапно умирают от фибрилляции желудочков и без развития острого инфаркта миокарда.

Существуют два особо опасных периода, во время которых развитие фибрилляции после инфаркта миокарда наиболее вероятно. Первый из них — это первые 10 мин после возникновения инфаркта. Затем после короткого периода относительной безопасности наступает второй период повышенной раздражимости сердца. Он начинается примерно через час и продолжается несколько часов. Фибрилляция может развиться и через несколько дней после инфаркта, но это менее вероятно.

Развитию фибрилляции сердца способствуют, по меньшей мере, четыре фактора.

1. Острая недостаточность кровоснабжения сердечной мышцы приводит к *быстрому уменьшению содержания калия* в ишеминизированных миокардиальных волокнах. При этом увеличивается концентрация калия во внекле-

точной жидкости, окружающей мышечные волокна. Эксперименты, в которых калий вводили в коронарную систему, показали, что повышение концентрации калия во внеклеточной жидкости увеличивает возбудимость сердечной мышцы, а следовательно, и вероятность развития фибрилляции.

2. Ишемия сердечной мышцы приводит к появлению *токов повреждения*, которые изложены в главе 12, где обсуждалась картина электрокардиограммы у больных с острым инфарктом миокарда. Дело в том, что ишеминизированные мышечные волокна часто не могут быть полностью реполяризованы в конце цикла возбуждения. Наружная поверхность мембраны этих волокон остается электроотрицательной по сравнению с мембраной нормальных кардиомиоцитов в остальных участках сердца. Следовательно, между ишемической зоной и нормальным миокардом возникают электрические токи, которые провоцируют генерацию эктопических потенциалов действия и вызывают развитие фибрилляции.
3. *Мощные симпатические рефлексы* возникают при развитии обширных инфарктов главным образом потому, что сердце не способно перекачивать необходимый объем крови в артериальную систему. Симпатическая стимуляция также увеличивает возбудимость сердечной мышцы и способствует развитию фибрилляции.
4. *Слабость сердечной мышцы*, вызванная инфарктом, нередко служит причиной *чрезмерного расширения желудочка*. Расширение желудочка ведет к *удлинению пути распространения импульса* по миокарду, а также может вызвать циркуляцию импульса вокруг области, пораженной инфарктом. В результате удлинение пути проведения импульса в желудочке способствует повторному входу возбуждения (re-entry) в те участки миокарда, которые уже восстановились от рефрактерного состояния и способны возбуждаться повторно (см. главу 13). Благодаря этому начинается циркуляция возбуждения, что способствует развитию фибрилляции.

Разрыв стенки желудочка в зоне инфаркта. В течение первого дня после острого инфаркта опасность разрыва ишеминизированного участка желудочка невелика. Однако через несколько дней, когда в зоне некроза начинается дегенерация миокардиальных волокон, стенка желудочка при растяжении становится очень тонкой. С каждым сердечным сокращением она все больше выбухает и в результате разрывается, поэтому для оценки состояния миокарда и степени *систолического растяжения* инфарктной зоны применяют рентгеновское исследование контуров сердца.

Если происходит разрыв стенки желудочка, кровь поступает в полость перикарда и развивается *тампонада сердца*. Происходит сдавление сердца кровью, скопившейся в полости перикарда. В этих условиях прекращается поступление крови в правое предсердие, и больной умирает от внезапного уменьшения сердечного выброса.

Стадии выздоровления после острого инфаркта миокарда

В верхней части рис. 21–8 слева показаны последствия острой коронарной окклюзии у больного с небольшой зоной ишемии миокарда, а справа — сердце с обширной зоной ишемии. Если зона ишемии небольшая, некроз мышечных клеток не происходит, но часть миокарда в зоне ишемии временно не функционирует, т.к. испытывает недостаток кислорода и питательных веществ.

Если зона ишемии обширная, мышечные волокна в центральной ее части погибают в течение 1–3 ч, т.к. они полностью лишены кровоснабжения. Вокруг зоны некроза мышечные волокна оказываются не функционирующими, поскольку они не способны к сокращению, а также к проведению импульса. И только вокруг зоны нефункционирующих волокон миокард сокращается, но слабо, т.к. находится в условиях умеренной ишемии.

Замещение некротизированного миокарда рубцовой тканью. В нижней части рис. 21–8 показаны последовательные стадии выздоровления после обширного инфаркта миокарда. Вскоре после окклюзии мышечные волокна в центре ишемической зоны подвергаются некрозу. В последующие дни зона некроза увеличивается, т.к. многие волокна, расположенные вокруг некротизированного миокарда, также погибают от ишемии. В то же время состояние нефункционирующих кардиомиоцитов, лежащих по периферии, улучшается, поскольку они начинают получать кровоснабжение по развивающимся коллатеральным сосудам. Затем в сроки от нескольких дней до 3 нед. большинство нефункционирующих кардиомиоцитов или полностью восстанавливаются, или погибают. Тем временем в зоне некроза начинает развиваться фиброзная ткань, т.к. ишемия стимулирует рост фибробластов. Таким образом, некротизированный миокард постепенно замещается фиброзной тканью. Поскольку фиброзная ткань способна редуцироваться, через несколько месяцев рубец становится меньше.

К этому времени миокард, сохранивший работоспособность, гипертрофируется, что частично компенсирует потерю мышечной ткани в результате некроза. Благодаря этому сердце в течение нескольких месяцев частично или пол-

ностью выздоравливает после перенесенного инфаркта.

Значение покоя в лечении инфаркта миокарда. Степень некроза миокардиальных клеток зависит от *степени ишемии* и *рабочей нагрузки на сердечную мышцу*. Если сердце испытывает перегрузку во время физического труда или эмоционального напряжения, оно нуждается в большем количестве кислорода и питательных веществ. Однако кровь, снабжающая по анастомозам ишеминизированную зону миокарда, должна также снабжать и другие, здоровые участки сердца. Когда активность сердца увеличивается и коронарные сосуды расширяются, бóльшая часть крови устремляется к работающим кардиомиоцитам. Что касается зоны ишемии, то ее коллатеральное кровоснабжение уменьшается. Это явление получило название *синдрома коронарного обкрадывания*. Следовательно, одним из важнейших факторов в лечении больных с инфарктом миокарда является соблюдение абсолютного физического покоя.

Функция сердца после перенесенного инфаркта миокарда

В некоторых случаях сердце после обширного инфаркта миокарда почти полностью восстанавливает свои функциональные возможности. Однако чаще всего насосная функция сердца остается недостаточной по сравнению со здоровым сердцем. Это не значит, что пациент обязательно станет инвалидом. Дело в том, что здоровое сердце способно перекачивать на 300–400% больше крови, чем требуется в состоянии покоя (другими словами, у здорового человека сердце имеет резерв в 300–400%). Даже если резерв сердца уменьшится и будет составлять только 100%, активность сердца будет достаточной для состояния покоя, но не активной трудовой деятельности.

Боль при недостаточности коронарного кровообращения

Здоровый человек не «чувствует» своего сердца, однако при ишемии сердечной мышцы возникают болевые ощущения, а иногда и сильная боль. Что именно вызывает появление боли, точно не известно. Полагают, что ишемия вызывает выделение из мышечных клеток молочной кислоты или других веществ, провоцирующих боль, таких как гистамин, кинины или клеточные протеолитические ферменты. Эти вещества накапливаются, т.к. не могут достаточно быстро вымываться из ишемической зоны слишком медленным коронарным кровотоком. Высокая концентрация этих веществ стимулирует болевые рецепторы в сердечной мышце, импульсы от которых по чувствительным нервным волокнам поступают в центральную нервную систему.

Стенокардия

У большинства людей с прогрессирующим сужением коронарных артерий боли в сердце (так называемая *грудная жаба*) появляются каждый раз, когда сократительная активность сердца превышает возможности коронарного кровоснабжения. Эти боли возникают за грудиной и очень часто иррадиируют в *левое плечо* и *левую руку*, а также в область *шеи* и даже *лица*. Причина такой иррадиации заключается в том, что сердце в процессе эмбриогенеза развивалось в области шеи так же, как и верхние конечности, поэтому и сердце, и перечисленные области тела получают болевые нервные волокна из одних и тех же сегментов спинного мозга.

Большинство людей, страдающих хронической стенокардией, ощущают боль во время физической нагрузки или эмоционального напряжения, когда усиливаются метаболические процессы в сердце или происходит спазм коронарных сосудов под действием симпатических сосудосуживающих нервов. Приступ боли обычно продолжается несколько минут. Однако у некоторых больных развивается такая тяжелая и продолжительная ишемия, что боль становится постоянной. Очень часто боль представляют как горячую, давящую, сжимающую. Она вынуждает больных прекращать какую бы то ни было активность и переходить в состояние полного покоя.

Медикаментозное лечение. Некоторые сосудорасширяющие препараты, которые применяются во время приступа стенокардии, оказывают немедленное действие. Широко распространенными сосудорасширяющими препаратами являются *нитроглицерин* и *другие нитраты*.

Другая группа лекарственных средств, применяющаяся для продолжительного лечения стенокардии, представляет собой *бета-блокаторы*, например пропранолол. Эти препараты блокируют симпатические бета-адренорецепторы, что препятствует увеличению частоты сердечных сокращений и усилению метаболизма в сердечной мышце во время физической нагрузки и эмоциональном напряжении. Таким образом, бета-блокаторы снижают потребность миокарда в кислороде при стрессе и физической нагрузке. Это приводит к уменьшению числа болевых приступов и их тяжести.

Хирургическое лечение коронарной недостаточности

Аортокоронарное шунтирование. У многих пациентов с коронарной ишемией атеросклеротическое сужение артерий локализуется только в ограни-

ченных участках коронарной системы, в то время как остальные сосуды нормальные или почти нормальные. В 60-х годах XX века началась разработка хирургических операций *аортокоронарного шунтирования.* Операция заключается в извлечении участка подкожной вены верхней или нижней конечности и дальнейшей пересадке его от восходящей части аорты к периферическому отрезку коронарной артерии в обход места сужения. Обычно осуществляют пересадку от 1 до 5 таких обходных шунтов, каждый из которых снабжает кровью периферический отрезок коронарной артерии ниже пораженного атеросклерозом места.

У большинства пациентов прекращаются болевые приступы. Однако только те больные, у которых до операции не было тяжелого ишемического поражения сердца, могут надеяться на благоприятные последствия коронарного шунтирования. Если же патологические изменения миокарда были выражены в тяжелой степени, операция коронарного шунтирования к существенному улучшению не приведет.

Коронарная ангиопластика. Начиная с 80-х годов XX века, используют методы восстановления просвета частично перекрытых коронарных сосудов, прежде чем они подвергнутся полной окклюзии. Подобные операции получили название *ангиопластики коронарных артерий.* Операции проводят следующим образом: катетер с маленьким баллончиком на конце (диаметр баллончика 1 мм) под рентгеновским контролем вводят в коронарную систему и продвигают через нужную артерию до тех пор, пока баллончик не достигнет заблокированного участка. Затем баллончик раздувают под большим давлением, и он растягивает пораженную артерию. После такого вмешательства кровоток через коронарную артерию увеличивается в 3–4 раза. Более чем у 75% больных симптомы коронарной ишемии исчезают по меньшей мере на несколько лет, хотя многие больные и после этой процедуры нуждаются в операции коронарного шунтирования.

В настоящее время методы расширения коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, продолжают совершенствоваться. В одних случаях используют действие лазерного луча, который испускается от конца катетера, введенного в коронарную артерию, и буквально растворяет атеросклеротические бляшки без повреждения стенки артерии.

В других случаях применяют специально разработанные миниатюрные металлические эндопротезы, которые вводят в коронарную артерию после ангиопластики, чтобы поддерживать просвет сосуда открытым и препятствовать повторному стенозу.

Литература

Casscells W., Nahai M., Willerson J.T. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. Circulation 107:2072, 2003.

Cohn P.F., Fox K.M., Daly C. Silent myocardial ischemia. Circulation 108:1263, 2003.

Dalal H., Evans P.H., Campbell J.L. Recent developments in secondary prevention and cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. BMJ 328:693, 2004.

Freedman S.B., Isner J.M. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. Ann Intern Med 136:54, 2002.

Gehlbach B.K., Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. Chest 125:669, 2004.

Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.G. Circulatory Pathology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.

Hao H., Gabbiani J., Bochaton-Piallat M. Arterial smooth muscle cell heterogeneity: implications for atherosclerosis and restenosis development. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:1510, 2003.

Hester R.L., Hammer L.W. Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow. Am J Physiol 282:R1280, 2002.

Hochman J.S. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. Circulation 107:2998, 2003.

Joyner M.J., Dietz N.M. Sympathetic vasodilation in human muscle. Acta Physiol Scand 177:329, 2003.

Koerselman J., van der Graaf Y., de Jaegere P.P., Grobbee D.E. Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. Circulation 107:2507, 2003.

Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:868, 2002.

Richardson R.S. Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems. Adv Physiol Educ 27:183, 2003.

Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 107:363, 2003.

Tsai A.G., Johnson P.C., Intaglietta M. Oxygen gradients in the microcirculation. Physiol Rev 83:933, 2003.

Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. Physiol Rev 83:1113, 2003.

Сердечная недостаточность

Очень частым патологическим состоянием, с которым приходится сталкиваться лечащему врачу, является сердечная недостаточность. Любая причина, снижающая сократительную способность сердца, приводит к развитию сердечной недостаточности. Такой причиной обычно бывает нарушение коронарного кровотока. Кроме того, сердечная недостаточность может быть вызвана поражением клапанного аппарата сердца, увеличением давления сред, окружающих сердце, дефицитом витамина В, первичными миокардитами и другими причинами, снижающими эффективность сердечных сокращений. В данной главе будет обсуждаться главным образом сердечная недостаточность, возникающая в результате ишемической болезни сердца, причиной которой является снижение коронарного кровотока. В главе 23 мы обсудим заболевания, связанные с патологией клапанов сердца, и врожденные пороки сердца.

Что такое сердечная недостаточность? Термин *«сердечная недостаточность»* означает, что сердце не способно перекачивать достаточный объем крови, чтобы обеспечить метаболические потребности организма.

Изменения гемодинамики при сердечной недостаточности

Острые проявления сердечной недостаточности

Если поражение сердца происходит внезапно, как, например, при инфаркте миокарда, насосная функция сердца резко снижается. В результате возникают следующие изменения: (1) уменьшается сердечный выброс; (2) увеличивается венозное давление, т.к. кровь накапливается в венах.

Изменения насосной функции сердца в динамике, в разные сроки после острого инфаркта миокарда показаны в виде графиков на рис. 22–1. Верхняя кривая на рисунке представляет собой нормальную кривую сердечного выброса. Точка А на этой кривой характеризует состояние гемодинамики в покое: сердечный выброс составляет 5 л/мин и давление в правом предсердии равно 0 мм рт. ст.

Сразу после развития инфаркта сердечный выброс снижается, о чем свидетельствует самая нижняя кривая на рис. 22–1. Новое состояние гемодинамики, установившееся буквально через несколько секунд, характеризуется низким сердечным выбросом (2 л/мин) и повышенным давлением в правом предсердии (+4 мм рт. ст.), т.к. венозная кровь, возвращаясь к сердцу, накапливается в правом предсердии. Такой низкий сердечный выброс еще в состоянии поддерживать жизнь больного в течение нескольких часов, однако может привести к обмороку и потере сознания. К счастью, острая стадия продолжается недолго, всего несколько секунд, т.к. возникающие симпатические рефлекторные реакции компенсируют сердечную слабость.

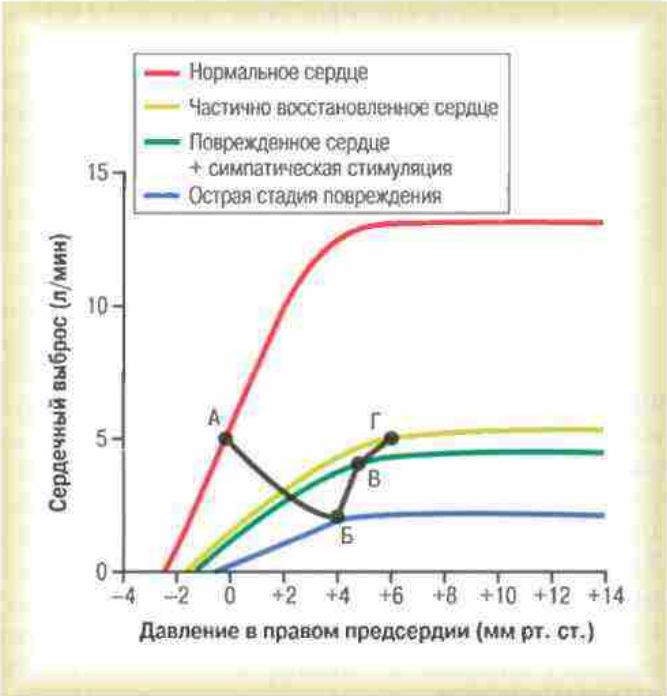


Рис. 22–1

Динамика изменений сердечного выброса после острого инфаркта миокарда. Сердечный выброс и давление в правом предсердии последовательно меняются от точки А до точки Г (показано черной линией) в течение секунд, минут, дней и недель

Компенсация острой сердечной недостаточности симпатическими рефлекторными механизмами. Когда сердечный выброс падает предельно низко, активируются многочисленные рефлекторные механизмы системы кровообращения (см. главу 18). Наиболее изученным является *барорецепторный рефлекс*, который активируется при снижении артериального давления. Возможно развитие и *хеморецепторного рефлекса*, и *реакции ЦНС на ишемию*, и даже *рефлексов, которые возникают при повреждении сердца* и также способствуют стимуляции симпатических нервных центров. Другими словами, в течение нескольких секунд происходит мощная активация симпатических нервов — и в то же время реципрокно снижается влияние парасимпатических нервов на деятельность сердца.

Симпатическая стимуляция воздействует: (1) на само сердце; (2) на периферические сосуды. Если миокард желудочков диффузно поражен, но еще функционирует, симпатическая стимуляция увеличивает силу сокращения сердца. Если часть миокарда не функционирует, а другая функционирует нормально, симпатическая стимуляция здорового миокарда частично компенсирует выпадение функций поврежденного участка сердца. Другими словами, тем или иным образом *насосная функция сердца усиливается*. Этот эффект также показан на рис. 22–1, где в условиях симпатической стимуляции сердечный выброс пораженного сердца увеличивается вдвое.

Симпатическая стимуляция увеличивает также и венозный возврат крови к сердцу, т.к. происходит увеличение тонуса кровеносных сосудов, особенно вен, и *среднее давление наполнения повышается* до 12–14 мм рт. ст., что на 100% выше нормальной величины. Увеличение среднего давления наполнения существенно увеличивает ток крови к сердцу по венозным сосудам (см. главу 20). Таким образом, патологически измененное сердце наполняется гораздо бóльшим объемом крови, чем обычно. При этом давление в правом предсердии продолжает нарастать, благодаря чему сердце перекачивает больший, чем обычно, объем крови. На рис. 22–1 новое состояние гемодинамики характеризуется точкой В, которой соответствует сердечный выброс 4,2 л/мин и давление в правом предсердии +5 мм рт. ст.

Симпатические реакции достигают максимальной эффективности в течение 30 сек, поэтому больной, у которого внезапно развивается сердечный приступ средней тяжести, может не ощутить ничего, кроме боли в сердце и секундного полуобморочного состояния. Сразу после этого благодаря симпатическим компенсаторным рефлексам сердечный выброс возвращается к уровню, достаточному для поддержания адекватного кровотока в условиях покоя, хотя болевой синдром может продолжаться.

Последующие стадии развития сердечной недостаточности. Задержка жидкости в организме способствует нормализации сердечного выброса

После первых нескольких минут острого сердечного приступа начинается подострая стадия, для которой характерны, по меньшей мере, два процесса: (1) задержка жидкости почками; (2) прогрессирующее улучшение состояния сердца в течение нескольких недель или месяцев. Эти тенденции, отраженные кривой светло-зеленого цвета на рис. 22–1, также обсуждались в главе 21.

Задержка жидкости почками и увеличение объема крови продолжается в течение нескольких часов или дней

Снижение сердечного выброса оказывает глубокое влияние на функции почек, нередко вызывая анурию (если сердечный выброс снижается в 2–3 раза по сравнению с нормой). Почечный диурез остается на низком уровне все время, пока сердечный выброс и артериальное давление понижены. Обычно после острого сердечного приступа диурез не возвращается к норме, пока сердечный выброс и артериальное давление не

вернутся к нормальному (или почти нормальному) уровню.

Умеренная задержка жидкости почками может дать положительный гемодинамический эффект. Многие кардиологи ранее считали, что задержка жидкости в организме при сердечной недостаточности всегда нежелательна. Однако в настоящее время известно, что умеренное увеличение объема жидкости и объема крови в организме является важным фактором, который компенсирует снижение насосной функции сердца, т.к. приводит к увеличению венозного возврата. Увеличение объема крови приводит к увеличению венозного возврата по двум причинам. Во-первых, происходит увеличение среднего давления наполнения и, следовательно, *увеличение градиента давления, который способствует току венозной крови к сердцу.* Во-вторых, дополнительный объем крови растягивает вены и таким образом *уменьшает сопротивление венозных сосудов*, что также облегчает венозный возврат крови к сердцу.

Если ишемическое повреждение сердца не носит тяжелого характера, увеличение венозного возврата может полностью компенсировать снижение сократительной способности миокарда. Например, если сократительная способность сердца снижена на 40–50%, увеличение венозного возврата нередко возвращает величину сердечного выброса к нормальному уровню в условиях покоя.

Если же насосная функция сердца остается пониженной, почечный кровоток становится слишком низким для адекватной экскреции соли и воды. Происходит задержка жидкости почками, которая продолжается все время, пока не будут предприняты лечебные меры для ее прекращения. Поскольку сердце уже сокращается на пределе своих возможностей, дальнейшая *задержка жидкости в организме не дает положительного гемодинамического эффекта.* Наоборот, во всех органах и тканях развивается отек, что само по себе опасно и может привести к смерти.

Задержка жидкости в организме при тяжелой сердечной недостаточности принимает угрожающий характер. В отличие от положительного влияния, которое оказывает на гемодинамику умеренная задержка жидкости при умеренной сердечной недостаточности, избыток жидкости при сердечной недостаточности тяжелой степени может привести к опасным последствиям. К ним относят: (1) перерастяжение сердца, что делает его сократительную функцию еще слабее; (2) фильтрацию жидкости в альвеолы легких, которая ведет к развитию отека легких и гипоксии; (3) развитие тяжелого отека всех органов и тканей организма. Эти осложнения будут обсуждаться в других разделах данной главы.

Восстановление функций миокарда после перенесенного инфаркта

Сразу после внезапного развития инфаркта миокарда начинается восстановление функций сердца за счет естественных репаративных процессов. Например, развивается коллатеральное кровообращение по периферии очага инфаркта, и часть поврежденного миокарда опять начинает функционировать. Здоровые участки миокарда гипертрофируются, компенсируя утраченные функции поврежденных клеток.

Восстановление функций зависит от тяжести поражения сердечной мышцы: в некоторых случаях восстановления не происходит, а в других случаях происходит практически полное восстановление. Репаративные процессы особенно быстро развиваются в первые несколько дней или недель и завершаются в целом через 5–7 нед, хотя окончательное выздоровление после острого инфаркта миокарда может продолжаться в течение многих месяцев.

Кривые сердечного выброса после частичного восстановления функций сердца. На рис. 22–1 представлены функции сердца, частично восстановленные через неделю после перенесенного инфаркта. К этому времени объем жидкости в организме заметно увеличился, что привело к увеличению венозного возврата крови к сердцу. При этом давление в правом предсердии увеличилось еще больше. В результате гемодинамические показатели сместились от точки В к точке Г и характеризуются нормальной величиной сердечного выброса (5 л/мин) на фоне повышенного давления в правом предсердии (+6 мм рт. ст.).

Поскольку сердечный выброс вернулся к нормальному уровню, почечный диурез также вернулся к нормальному уровню, и дальнейшая задержка жидкости в организме прекратилась. Однако *избыток жидкости, который уже сформировался ранее, сохраняется.* Таким образом, все показатели гемодинамики, за исключением высокого давления в правом предсердии, соответствующего точке Г на рисунке, поддерживаются на нормальном уровне, *пока пациент находится в состоянии покоя.*

Итак, благодаря частичному восстановлению функций миокарда и умеренному увеличению объема жидкости в организме, сердечный выброс увеличился до нормального исходного уровня. В этих условиях симпатическая стимуляция становится излишней; интенсивность симпатических рефлекторных реакций постепенно уменьшается до обычного уровня. Следовательно, такие симптомы, как тахикардия, бледность, снижение температуры кожных покровов, вызванные возбуждением симпатических центров в остром периоде сердечной недостаточности, постепенно исчезают.

Анализ изменений, возникших в результате острой сердечной недостаточности. Компенсированная недостаточность сердца

Обсудив в нескольких разделах данной главы динамику циркуляторных изменений, сопровождающих острый сердечный приступ, мы можем выделить следующие стадии: (1) стадия первичных изменений, вызванных повреждением миокарда; (2) стадия компенсаторных изменений, связанных с активацией симпатической нервной системы в первые 30–60 сек; (3) стадия хронических компенсаторных изменений, связанных с частичным восстановлением функций миокарда и почечными механизмами задержки жидкости в организме. Все эти изменения показаны на рис. 22–1 черной линией: нормальное состояние гемодинамики (точка А); через несколько секунд от начала сердечного приступа до активации симпатических рефлексов (точка Б); увеличение сердечного выброса на фоне симпатической стимуляции (точка В); возвращение сердечного выброса к нормальному уровню через несколько дней или недель за счет частичного восстановления миокарда и задержки жидкости почками (точка Г). Эту заключительную стадию называют *компенсированной сердечной недостаточностью.*

Компенсированная сердечная недостаточность. Обратите особое внимание, что на рис. 22–1 максимальная сократительная активность частично восстановленного сердца, как показывает уровень плато на кривой светло-зеленого цвета, все еще низкая и составляет не более 1/2 нормального уровня. Это значит, что увеличение давления в правом предсердии может поддерживать нормальную величину сердечного выброса, несмотря на низкую сократительную способность миокарда. По этой причине у многих людей, особенно пожилых и старых, сердечный выброс имеет нормальную величину на фоне повышенного давления в правом предсердии, что указывает на состояние компенсированной сердечной недостаточности разной степени. Эти люди даже не знают, что их сердечная мышца патологически изменена, т.к. сердечный приступ продолжался недолго, а компенсаторные процессы развивались параллельно с развитием самого патологического состояния.

Рис. 22–2

Резкое уменьшение сердечного выброса при декомпенсированной сердечной недостаточности. Прогрессирующая задержка жидкости в течение нескольких дней приводит к увеличению давления в правом предсердии. Сердечный выброс снижается от точки А до точки Е, что приводит к смерти

Однако когда человек с компенсированной сердечной недостаточностью приступает к выполнению тяжелой физической нагрузки, немедленно развиваются симптомы острой недостаточности, т.к. сердце не способно увеличить сократительную активность, необходимую для физической работы. Таким образом, можно сказать, что *резервы сократительной активности* у сердца с компенсированной недостаточностью исчерпаны. Представление о резервных возможностях сердца подробно изложены в этой главе далее.

Тяжелая сердечная недостаточность. Развитие декомпенсации

При тяжелом повреждении сердечной мышцы ни симпатические рефлекторные механизмы, ни почечные механизмы задержки жидкости в организме не способны компенсировать резкое снижение сердечного выброса, т.к. насосная функция сердца слишком слаба. Вследствие этого сердечный выброс оказывается слишком низким, чтобы обеспечить нормальный почечный диурез. Происходит задержка жидкости в организме и развитие отеков все в большей степени. Такое развитие патологического процесса неизбежно приводит к смерти. Это так называемая *декомпенсированная сердечная недостаточность.* Главной причиной декомпенсации является неспособность сердца перекачивать достаточное количество крови, чтобы обеспечивать необходимую ежедневную экскрецию жидкости почками.

Графический анализ декомпенсированной сердечной недостаточности. На рис. 22–2 показан резко сниженный сердечный выброс в разные моменты времени (от точки А до точки Е) после ослабления сердечной деятельности. Точка А характеризует состояние гемодинамики до начала развития компенсаторных процессов. Точка Б характеризует состояние гемодинамики через несколько минут, когда симпатическая стимуляция компенсировала сердечную слабость, как только могла, но задержка жидкости в организме уже началась. В это время сердечный выброс увели-

чился до 4 л/мин, а давление в правом предсердии возросло до +5 мм рт. ст. Больной находится в удовлетворительном состоянии, но оно не стабильное, т.к. сердечный выброс остается недостаточным для адекватной экскреторной функции почек. Жидкость продолжает накапливаться в организме, в результате это приведет к смерти. Неблагоприятное развитие патологического процесса можно объяснить следующим образом.

На рис. 22–2 прямая линия соответствует нормальному сердечному выбросу 5 л/мин. Это так называемый критический уровень, который необходим, чтобы у здорового взрослого человека почки обеспечивали нормальный водно-солевой баланс. Снижение сердечного выброса по сравнению с критическим уровнем приводит к активации всех механизмов, изложенных в предыдущем разделе, поэтому объем жидкости в организме прогрессивно нарастает. Это, в свою очередь, ведет к увеличению среднего давления наполнения, и возврат крови к сердцу из периферических вен также увеличивается; увеличивается и давление в правом предсердии. Примерно через день состояние гемодинамики меняется от точки Б до точки В (см. рис. 22–2), в которой давление в правом предсердии достигает +7 мм рт. ст., а сердечный выброс — 4,2 л/мин, что по-прежнему ниже критической величины. Следовательно, задержка жидкости в организме продолжается. Еще через день давление в правом предсердии увеличивается до +9 мм рт. ст., что соответствует точке Г. Сердечный выброс остается ниже критической величины.

Еще через несколько дней из-за задержки жидкости давление в правом предсердии увеличивается еще больше, однако сердечная деятельность начинает снижаться. Происходит перерастяжение сердца, отек сердечной мышцы; действуют и другие факторы, снижающие насосную функцию сердца. Другими словами, дальнейшая задержка жидкости ведет не к улучшению состояния гемодинамики, а наоборот — к опасному ухудшению. Сердечный выброс остается недостаточным для обеспечения нормальной функции почек; задержка жидкости не только продолжается, но ускоряется, т.к. сердечный выброс снижается; снижается и артериальное давление. Через несколько дней состояние гемодинамики смещается к точке Е на рис. 22–2, где сердечный выброс падает до 2,5 л/мин, а давление в правом предсердии увеличивается до +16 мм рт. ст. Это состояние несовместимо с жизнью и больной умирает. Такое прогрессирующее ухудшение состояния гемодинамики называют *декомпенсированной сердечной недостаточностью.*

Итак, как показывает проведенный анализ, чтобы повысить сердечный выброс (и артериальное давление) до критического уровня, обеспечивающего нормальную функцию почек при сердечной недостаточности, необходима (1) прогрессирующая задержка все большего объема жидкости, что ведет (2) к неуклонному повышению среднего давления наполнения и (3) дальнейшему увеличению давления в правом предсердии. В итоге сердце становится настолько перерастянутым и отечным, что не может перекачивать даже небольшое количество крови. Его функции полностью нарушаются. Тяжелое состояние сердечной декомпенсации клинически проявляется в нарастающем отеке, особенно отеке легких, который ведет к появлению влажных хрипов, одышки и кислородного голодания. Без необходимой медицинской помощи больные в таком состоянии быстро умирают.

Лечение декомпенсации. Развитие декомпенсации можно прервать следующими мерами: (1) *увеличивая силу сердечных сокращений*, в частности применением кардиотонических средств, таких как *дигиталис.* Если сердце начинает перекачивать больший объем крови, функции почек могут нормализоваться; (2) назначая *мочегонные препараты, увеличивающие почечный диурез*, и ограничивая потребление соли и воды, добиваются равновесного водно-солевого баланса, несмотря на низкий сердечный выброс.

И те, и другие методы останавливают развитие декомпенсации путем установления баланса между объемом поступающей в организм жидкости и объемом жидкости, покидающей организм.

Механизм действия кардиотонических препаратов, таких как дигиталис. Кардиотонические препараты, такие как дигиталис, вызывают незначительное увеличение силы сердечных сокращений у здорового человека. Однако у больных с хронической сердечной недостаточностью эти же препараты увеличивают силу патологически измененного миокарда на 50 и даже на 100%, поэтому они являются основными лекарственными средствами в лечении хронической сердечной недостаточности.

Полагают, что дигиталис и другие сердечные гликозиды увеличивают силу сердечных сокращений за счет увеличения количества ионов кальция в мышечных волокнах. В патологически измененных сердечных волокнах саркоплазматический ретикулум не способен накапливать достаточное количество кальция. Следовательно, в саркоплазму выделяется недостаточное количество ионов кальция и развивается недостаточно сильное мышечное сокращение. Дигиталис угнетает деятельность кальциевых насосов в клеточных мембранах кардиомиоцитов, функция которых заключается в выведении ионов кальция из клеток во внеклеточную жидкость.

Однако в случае сердечной недостаточности для увеличения силы сокращений кардиомиоцитов необходим некоторый избыток кальция в саркоплазме. Следовательно, правильно подобранные дозы дигиталиса, угнетая деятельность кальциевых насосов, умеренно повышают концентрацию внутриклеточного кальция, что благотворно влияет на сократительную функцию миокарда.

Левожелудочковая недостаточность

До сих пор обсуждалась недостаточность сердца в целом. Однако у большого числа больных, особенно при острой сердечной недостаточности, недостаточность левой половины сердца преобладает над недостаточностью правой половины. В отдельных случаях, наоборот, недостаточность правых отделов сердца протекает без заметной недостаточности левых отделов. Следовательно, можно говорить об односторонней сердечной недостаточности — левожелудочковой или правожелудочковой.

При левожелудочковой сердечной недостаточности правый желудочек продолжает перекачивать кровь к легким, как и прежде, в то время как левый желудочек не способен перекачивать соответствующий объем крови от легких в большой круг кровообращения. В результате *среднее давление наполнения малого круга* кровообращения увеличивается, т.к. значительный объем крови из большого круга кровообращения перемещается в сосудистую систему легких.

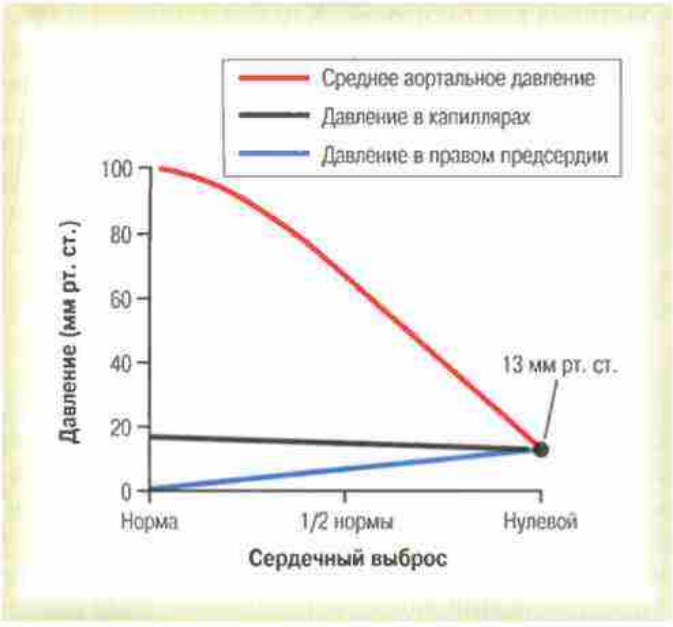


Рис. 22–3

Динамика изменений среднего аортального давления, давления в капиллярах периферических органов и в правом предсердии при уменьшении сердечного выброса до нуля

Увеличение объема крови в легких приводит к повышению давления в легочных капиллярах. Если это давление превысит уровень онкотического давления плазмы (28 мм рт. ст.), жидкость начнет усиленно фильтроваться через стенку капилляров в интерстиций и альвеолы легких, т.е. начнется отек легких, поэтому главной проблемой левожелудочковой недостаточности является *застой крови в малом круге кровообращения* и *отек легких*. При острой недостаточности левого желудочка отек легких может развиваться так быстро, что смерть больного от удушья наступает через 20–30 мин.

Сердечная недостаточность с низким сердечным выбросом. Кардиогенный шок

Во многих случаях после острого сердечного приступа или продолжительного периода медленно прогрессирующего нарушения сердечной деятельности сердце становится не способным перекачивать даже минимальный объем крови, необходимый организму для выживания. Вследствие этого ткани страдают от недостатка кровоснабжения и даже разрушаются, что приводит к смерти в сроки от нескольких часов до нескольких дней. Развивается картина циркуляторного шока (см. главу 24). Даже сама сердечно-сосудистая система страдает от недостатка кровоснабжения и начинает разрушаться, приближая смерть. Циркуляторный шок, вызванный ослаблением насосной функции сердца, называют *кардиогенным шоком*, или *кардиальным шоком*. При развитии кардиогенного шока выживает менее 15% больных.

Порочный круг в развитии кардиогенного шока. В главе 24 подчеркивается, что повреждение миокарда прогрессирует по мере того, как уменьшается коронарный кровоток в процессе развития кардиогенного шока. Вместе с тем снижение артериального давления, вызванное шоком, уменьшает коронарный кровоток еще больше. При этом сердце становится слабее, что приводит к дальнейшему снижению артериального давления, и проявления шока становятся еще тяжелее. Патологический процесс развивается по принципу порочного круга. Развитие кардиогенного шока, вызванного инфарктом миокарда, усугубляется тем, что уже имеется закупорка коронарной артерии и нарушение коронарного кровотока. Например, в здоровом сердце артериальное давление может упасть до 45 мм рт. ст., прежде чем возникнет повреждение сердечной мышцы. Однако если кровоток в крупной коронарной артерии уже нарушен, повреждение миокарда возникает при снижении коронарного давления до 80–90 мм рт. ст. Другими

словами, даже незначительное снижение артериального давления может запустить порочный круг и вызвать тяжелое повреждение сердечной мышцы, поэтому во время лечения инфаркта миокарда особенно важно не допускать развития гипотензии даже на короткое время.

Физиологические основы лечения. Очень часто больные умирают от кардиогенного шока, прежде чем компенсаторные процессы смогут вернуть сердечный выброс (и артериальное давление) до уровня, совместимого с жизнью, поэтому лечение таких состояний является одной из важнейших задач организации помощи при острых сердечных приступах.

Неотложное введение дигиталиса часто используется для усиления сердечной деятельности, если возникают признаки повреждения миокарда желудочков. Для повышения артериального давления проводят переливание цельной крови, плазмы или вводят гипертензивные препараты. Если удается достаточно высоко поднять артериальное давление, коронарный кровоток также увеличивается, что предотвращает повреждение миокарда по принципу порочного круга. Это дает возможность компенсаторным механизмам улучшить состояние гемодинамики и справиться с шоком.

Спасти больных в условиях кардиогенного шока помогают следующие вмешательства: (1) хирургическое удаление тромба из коронарной артерии, часто с одновременным наложением коронарного шунта; (2) катетеризация коронарной артерии и введение *стрептокиназы* или *тканевого активатора плазминогена* (ТАП), т.е. ферментов, растворяющих тромб. Результат может быть поразительным, если один из этих методов применить в течение первого часа кардиогенного шока. Если же проходит более 3 ч, результат применения этих методов незначительный или даже отсутствует.

Отеки у больных с сердечной недостаточностью

При острой сердечной недостаточности периферические отеки не возникают. Острая *левожелудочковая недостаточность* может привести к быстрому и тяжелому застою крови в легких с последующим развитием *отека легких*. Смерть может наступить через несколько минут или часов.

Однако при недостаточности как левого, так и правого желудочков *периферические отеки* развиваются крайне медленно. Чтобы лучше понять это, обратимся к рис. 22–3. Когда развивается острая недостаточность прежде здорового сердца, аортальное давление падает, а давление в правом предсердии увеличивается. К моменту, когда сердечный выброс сокращается до нуля, эти две величины давления оказываются равными примерно 13 мм рт. ст. Капиллярное давление тоже снижается от нормального уровня 17 мм рт. ст. до нового равновесного уровня 13 мм рт. ст.

Таким образом, *тяжелая острая сердечная недостаточность чаще приводит к падению капиллярного давления, а не к повышению.* Экспериментальные исследования на животных и клинические наблюдения за больными показывают, что острая сердечная недостаточность практически никогда не приводит к быстрому развитию периферических отеков.

Основной причиной периферических отеков при продолжающейся сердечной недостаточности является задержка жидкости почками

Через 1 сут после развития сердечной недостаточности (или правожелудочковой недостаточности) начинают формироваться периферические отеки, т.к. начинается *задержка жидкости почками.* Задержка жидкости приводит к увеличению среднего системного давления наполнения, что увеличивает венозный возврат крови к сердцу. При этом давление в правом предсердии увеличивается еще больше, а величина артериального давления возвращается к нормальному уровню. Следовательно, *давление в капиллярах заметно растет*, увеличивается фильтрация жидкости из капилляров в ткани, и формируются тяжелые отеки.

Известны три основные причины уменьшения почечного диуреза во время сердечной недостаточности, каждая из которых имеет особое значение.

1. **Уменьшение клубочковой фильтрации.** Уменьшение сердечного выброса способствует снижению давления в капиллярах почечного клубочка, потому что: (1) *уменьшается артериальное давление*; (2) *происходит сужение приносящей артериолы почечного клубочка* за счет симпатической стимуляции. Вследствие этого скорость клубочковой фильтрации снижается по сравнению с нормой. При изучении функций почек становится ясно, что *даже незначительное снижение клубочковой фильтрации приводит к заметному уменьшению диуреза* (см. главы 26–29). Если сердечный выброс сокращается наполовину, наблюдается почти полная анурия.
2. **Активация ренин-ангиотензиновой системы и увеличение реабсорбции соли и воды в почечных канальцах.** Уменьшение почечного кровотока вызывает *секрецию ренина* почками, что, в свою очередь, приводит к *появлению ангиотензина* (см. главу 19). Ангиотензин оказывает прямое сосудосуживающее влияние на артериолы почки, что еще больше снижает почечный кровоток. При этом

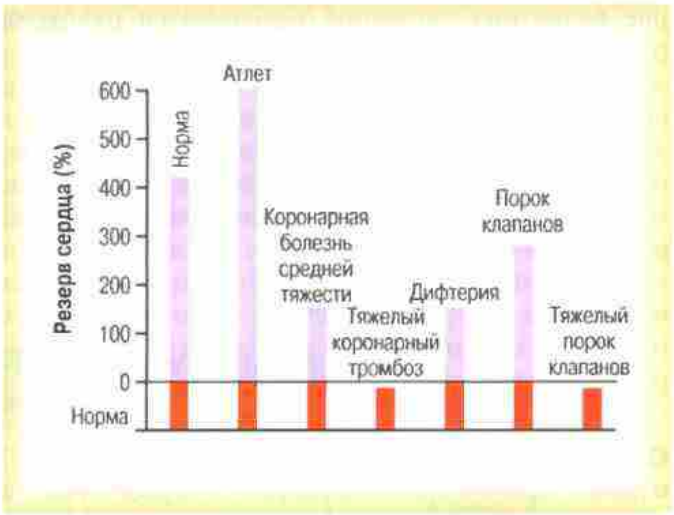


Рис. 22–4

Резерв сердца в различных условиях (в двух случаях резерв сердца меньше нуля)

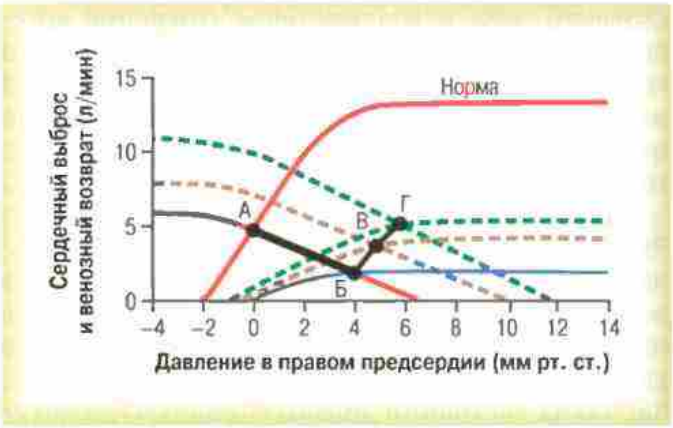


Рис. 22–5

Изменение сердечного выброса и давления в правом предсердии на разных стадиях развития сердечной недостаточности

снижается давление в околоканальцевых капиллярах, и происходит усиленная реабсорбция воды и соли из почечных канальцев. Таким образом, потери соли и воды с мочой снижаются, большое количество соли и воды накапливается в крови и тканевой жидкости во всех органах и тканях организма.

3. **Увеличение секреции альдостерона.** В хронической стадии сердечной недостаточности кора надпочечников секретирует большое количество альдостерона. Это происходит главным образом под влиянием ангиотензина. Однако увеличение секреции альдостерона происходит также при увеличении концентрации калия в плазме крови. Снижение почечных функций при сердечной недостаточности приводит к повышению концентрации калия в плазме. Избыток калия является одним из самых эффективных факторов, стимулирующих секрецию альдостерона.

Повышение уровня альдостерона в крови усиливает реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Реабсорбция воды при этом усиливается по двум причинам. Во-первых, реабсорбция натрия ведет к понижению осмотического давления в канальцах и повышению осмотического давления в интерстициальной жидкости. По осмотическому градиенту вода поступает из канальцев в капилляры. Во-вторых, реабсорбция натрия и анионов, которые следуют за натрием (в основном ионы хлора), увеличивают осмотическое давление внеклеточной жидкости в организме. Это стимулирует гипоталамо-гипофизарную систему к секреции *антидиуретического гормона* (см. главу 29). Антидиуретический гормон, в свою очередь, обеспечивает реабсорбцию воды в дистальных отделах почечных нефронов.

Предсердный натрийуретический фактор противодействует декомпенсации. *Предсердный натрийуретический фактор* представляет собой гормон, который выделяется стенкой предсердий в ответ на растяжение. Поскольку сердечная недостаточность всегда ведет к увеличению давления как в правом, так и в левом предсердии и растяжению стенки предсердий, уровень ПНФ в циркулирующей крови увеличивается в 5 и даже в 10 раз при тяжелой недостаточности сердца. В свою очередь, ПНФ оказывает прямое влияние на почки, существенно увеличивая экскрецию соли и воды. Следовательно, ПНФ играет важную физиологическую роль, предупреждая застой крови в системе кровообращения при сердечной недостаточности. Влияние ПНФ на функции почек изложено в главе 29.

Острый отек легких на поздних стадиях развития сердечной недостаточности — еще один порочный круг

Частой причиной смерти при сердечной недостаточности является *острый отек легких*, который развивается у больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью в течение длительного времени. Причиной этого может быть временная перегрузка сердца или во время физической нагрузки, или при эмоциональном напряжении, или даже при переохлаждении. Полагают, что в этих случаях отек легких является результатом формирования порочного круга.

1. Увеличение нагрузки на ослабленный левый желудочек запускает механизм порочного круга. Поскольку насосная функция левого желудочка снижена, кровь начинает накапливаться в легких.
2. Увеличение объема крови в легких приводит к повышению давления в легочных капиллярах. Начинается транссудация жидкости из капилляров в легочную ткань и альвеолы.

3. Скопление жидкости в легких уменьшает степень оксигенации крови.
4. Уменьшение содержания кислорода в крови ведет к дальнейшему ослаблению сердечной мышцы, а также к снижению сократительной способности гладкомышечной стенки артериол. Происходит расширение периферических сосудов.
5. Расширение периферических сосудов увеличивает венозный возврат крови к сердцу.
6. Увеличение венозного возврата способствует еще большему накоплению крови в легких, усиливая транссудацию жидкости, снижая насыщение артериальной крови кислородом, увеличивая венозный возврат, и т.д.

Итак, порочный круг сформировался. Однажды сформировавшись и преодолев некую критическую точку, порочный круг продолжает развиваться вплоть до смерти больного, если только в считанные минуты ему не будет оказана необходимая медицинская помощь. Неотложные меры, которые могут разорвать порочный круг и спасти жизнь больного, следующие.

1. Наложение жгутов на все четыре конечности с целью остановки притока крови из вен и уменьшения нагрузки на левые отделы сердца.
2. Кровопускание.
3. Введение быстродействующих мочегонных препаратов, таких как фуросемид, с целью быстрого выведения жидкости из организма.
4. Дыхание чистым кислородом для полного насыщения артериальной крови, снабжения миокарда кислородом, предотвращения расширения периферических сосудов.
5. Введение быстродействующих кардиотонических препаратов, таких как дигиталис или другие сердечные гликозиды, усиливающих сокращения сердца.

Порочный круг в основе острого отека легких развивается настолько быстро, что смерть больного может наступить в сроки от 20 мин до 1 ч. Следовательно, все лечебные мероприятия необходимо проводить немедленно.

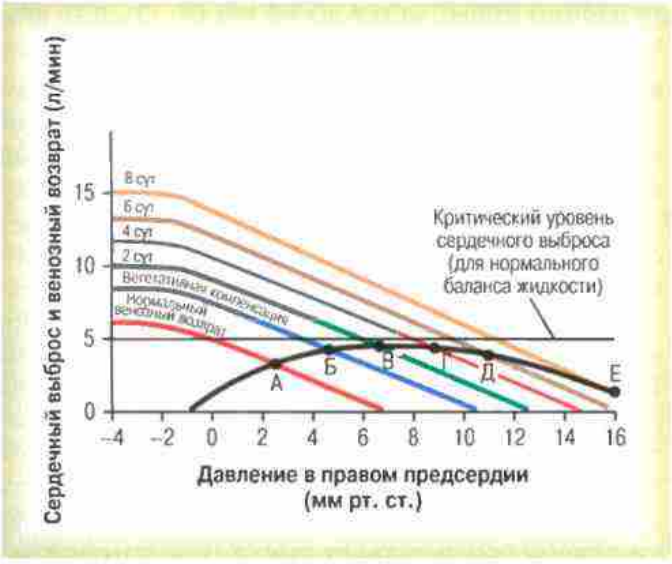


Рис. 22–6

Графический анализ декомпенсированной сердечной недостаточности. Последовательный сдвиг кривой венозного возврата вправо за счет задержки жидкости почками

Резервные возможности сердца

Максимальную степень превышения нормальной величины сердечного выброса называют *резервом сердца*. Так, у молодых здоровых людей резерв сердца составляет от 300 до 400%, а у хорошо тренированных атлетов он достигает 500–600%. Чтобы показать, что значит нормальный резерв сердца, приведем следующий пример. У здорового молодого человека при выполнении тяжелой физической нагрузки сердечный выброс увеличился примерно в 5 раз по сравнению с уровнем покоя. Это значит, что превышение уровня покоя составляет 400% и *резерв сердца у молодого человека составляет 400%*. Однако при сердечной недостаточности резерв сердца полностью исчерпан.

Любые факторы, которые уменьшают насосную функцию сердца, приводят к снижению резерва сердца. Такими факторами могут быть ишемическая болезнь сердца, первичные миокардиты, дефицит витаминов, повреждения миокарда, пороки сердечных клапанов и др. Некоторые факторы представлены на рис. 22–4.

Нагрузочный тест для выявления низкого сердечного резерва. Пока человек с низким сердечным резервом остается в состоянии покоя, он даже не подозревает об имеющейся болезни сердца. Однако выявить низкие резервные возможности сердца довольно легко. Для этого необходимо провести функциональные тесты с нагрузкой, такие как бег или ходьба в тредбане или степ-тест (подъем на ступеньку определенной высоты в заданном темпе), требующие значительного увеличения сердечного выброса. Увеличение нагрузки на сердце приводит к быстрому использованию имеющихся резервных возможностей сердца, поэтому сердечный выброс не может обеспечить новый высокий уровень физической активности. Появляются следующие признаки сердечной недостаточности.

1. Одышка (диспноэ) — в результате недостаточного снабжения кровью периферических органов и тканей, что ведет к развитию ишемии и ощущению удушья.
2. Тяжелое мышечное утомление — в результате ишемии скелетных мышц, в итоге испытуемый не может продолжать упражнение.

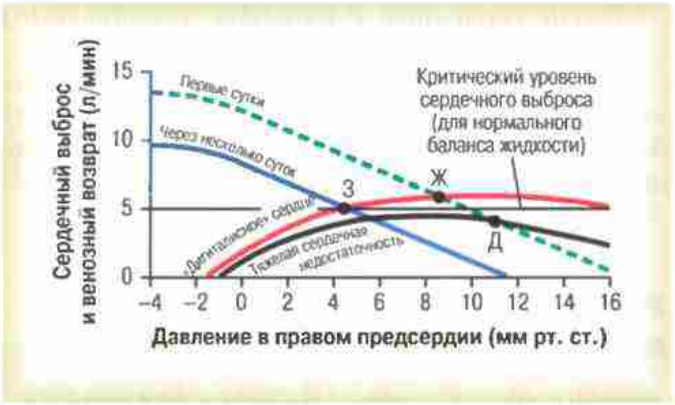


Рис. 22–7

Лечение декомпенсированной сердечной недостаточности. Показано влияние дигиталиса на повышение сердечного выброса, что приводит к увеличению диуреза и сдвигу кривой венозного возврата влево

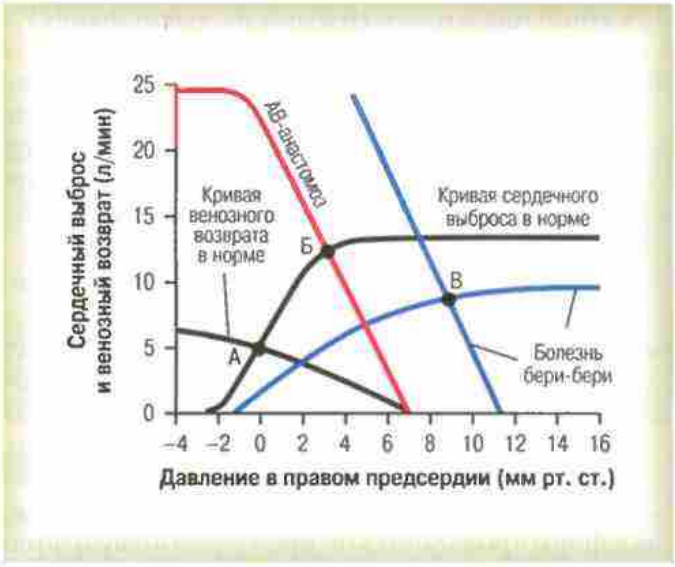


Рис. 22–8

Графический анализ двух типов сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом: АВ-анастомоз и болезнь бери-бери

3. Резкое увеличение частоты сердечных сокращений развивается рефлекторно, чтобы обеспечить достаточный сердечный выброс.

Функциональные тесты являются обязательной составной частью кардиологического обследования. Они заменяют методы измерения сердечного выброса, которые не могут быть использованы в обычных клинических условиях.

Графические методы анализа сердечной недостаточности

До сих пор в данной главе мы пытались понять основные механизмы развития сердечной недостаточности путем логических рассуждений, однако оценить значение различных факторов в этом процессе можно только с помощью количественных методов исследования. Одним из таких методов является метод графического анализа регуляции сердечного выброса (см. главу 20). В данной главе мы подвергнем графическому анализу различные аспекты развития сердечной недостаточности.

Графический анализ острой сердечной недостаточности и хронического компенсаторного процесса

На рис. 22–5 представлены кривые *сердечного выброса* и *венозного возврата*, характеризующие состояние сердца и периферического кровообращения. Две кривые, проходящие через точку А, представляют собой (1) *нормальную кривую сердечного выброса* и (2) *нормальную кривую венозного возврата*. Существует только одна точка, общая для этих двух кривых, которая характеризует нормальное состояние сердечно-сосудистой системы (см. главу 20) — точка А, в которой две кривые пересекаются. Этой точке соответствуют нормальные показатели сердечного выброса и венозного возврата (5 л/мин), а также давления в правом предсердии (0 мм рт. ст.).

Проявления острого сердечного приступа. В течение первых нескольких секунд от начала сердечного приступа средней тяжести кривая сердечного выброса смещается до *самого низкого уровня*. В это время кривая венозного возврата еще не изменилась, т.к. периферическое кровообращение пока функционирует нормально. Новое состояние гемодинамики характеризуется точкой Б, в которой нижняя кривая сердечного выброса пересекает кривую венозного возврата в норме. Видно, что давление в правом предсердии немедленно повышается до +4 мм рт. ст., в то время как сердечный выброс упал до 2 л/мин.

Влияние симпатических рефлексов. В течение следующих 30 сек активируются симпатические рефлексы. Они оказывают влияние и на сердечный выброс, и на венозный возврат, повышая их величину. Симпатическая стимуляция вызывает смещение максимального уровня сердечного выброса на 30–100%, а также увеличивает среднее системное давление наполнения — от нормального уровня 7 мм рт. ст. до нового уровня 10 мм рт. ст. (на графике давление наполнения соответствует точке нулевого венозного возврата). Увеличение среднего давления наполнения вызывает смещение кривой венозного возврата вправо и вверх. Новому состоянию гемодинамики теперь соответствует точка В, в которой давление в правом предсердии составляет +5 мм рт. ст., а сердечный выброс равен 4 л/мин.

Развитие компенсации в течение следующих нескольких дней. В течение следующей недели кривые сердеч-

ного выброса и венозного возврата опять смещаются, т.к. (1) частично восстанавливается состояние миокарда и (2) происходит задержка соли и воды почками, благодаря чему среднее давление наполнения увеличивается до +12 мм рт. ст. Обе кривые пересекаются теперь в новой равновесной точке Г. К этому времени сердечный выброс вернулся к нормальной величине. Давление в правом предсердии, однако, увеличилось до +6 мм рт. ст. Поскольку сердечный выброс стал нормальным, нормализовался и почечный диурез; установился равновесный баланс жидкости в организме. Состояние гемодинамики стабилизировалось на фоне нормального сердечного выброса и повышенного давления в правом предсердии (точка Г). Это будет продолжаться до тех пор, пока какой-нибудь дополнительный внешний фактор не изменит или величину сердечного выброса, или величину венозного возврата.

Метод графического анализа выявляет особое значение задержки жидкости в организме для установления нового стабильного состояния гемодинамики в случае легкой или средней степени сердечной недостаточности, а также наглядно демонстрирует связь между системным давлением наполнения и насосной функцией сердца при сердечной недостаточности разной степени тяжести.

Обратите внимание, что изменения гемодинамики, представленные на рис. 22–5, — те же, что и на рис. 22–1. Однако на рис. 22–5 они имеют четкие количественные характеристики.

Графический анализ декомпенсированной сердечной недостаточности

Кривая сердечного выброса (черного цвета) на рис. 22–6 аналогична такой же кривой, показанной на рис. 22–2. Эта кривая расположена на очень низком уровне, хотя сердцу удалось улучшить свои показатели в максимально возможной степени. На рисунке также видим кривую венозного возврата, которая смещалась день за днем после резкого снижения сердечного выброса. Точке А на кривой венозного возврата в норме в начальный момент соответствует сердечный выброс 3 л/мин. Однако стимуляция симпатической нервной системы, вызванная падением сердечного выброса, приводит к повышению среднего давления наполнения с 7 до 10,5 мм рт. ст. за 30 сек. Происходит сдвиг кривой венозного возврата вверх и вправо (новый уровень кривой на рисунке обозначен словами «вегетативная компенсация»). Точке Б на этой кривой соответствует сердечный выброс 4 л/мин. Этот показатель улучшился за счет повышения давления в правом предсердии до +5 мм рт. ст.

Однако сердечный выброс, равный 4 л/мин, остается слишком низким, чтобы обеспечивать нормальную функцию почек, поэтому продолжается задержка жидкости в организме, и среднее давление наполнения увеличивается от 10,5 до 13 мм рт. ст. Кривая венозного возврата (обозначенная «2 сут») пересекает кривую сердечного выброса в точке В, где сердечный выброс равен 4,2 л/мин, а давление в правом предсердии составляет +7 мм рт. ст.

В последующие дни сердечный выброс так и не смог повыситься до уровня, достаточного для обеспечения нормальных почечных функций. Продолжается задержка жидкости в организме, увеличивается среднее давление наполнения, кривая венозного возврата сдвигается все дальше вправо. Равновесная точка в месте пересечения кривой венозного возврата и кривой сердечного выброса также последовательно смещается: точка Г, точка Д и, наконец, точка Е. Равновесные точки теперь оказываются на нисходящей части кривой сердечного выброса. Это значит, что дальнейшая задержка жидкости только усиливает сердечные отеки и самым неблагоприятным образом влияет на сердечный выброс. Состояние продолжает ухудшаться и приводит к смерти.

Таким образом, декомпенсация является результатом того, что сердечный выброс так и не смог увеличиться до нормального уровня 5 л/мин, чтобы обеспечить нормальную экскреторную функцию почек, необходимую для установления равновесия между количеством жидкости, поступающей в организм и выделяющейся из него.

Лечение декомпенсированной сердечной недостаточности с помощью дигиталиса. Допустим, что стадия декомпенсации достигла точки Д на рис. 22–6, что соответствует точке Д на рис. 22–7. Если в этот момент больному назначен дигиталис, который усиливает сердечные сокращения, то уровень кривой сердечного выброса возрастает, как показано на рис. 22–7, однако немедленных изменений кривой венозного возврата не происходит. Это значит, что величина сердечного выброса соответствует величине венозного возврата в точке Ж, где они равны 5,7 л/мин. Это даже превышает необходимый критический уровень (5 л/мин), который необходим для нормального почечного диуреза. Таким образом, почки выводят значительно больше жидкости, чем в норме, а *повышение диуреза* является хорошо известным терапевтическим действием дигиталиса.

Усиленное выведение жидкости в течение нескольких дней ведет к снижению среднего давления наполнения примерно до 11,5 мм рт. ст., венозный возврат крови к сердцу снижается (новый уровень кривой венозного возврата обозначен на рисунке словами «через несколько сут»). Теперь кривая венозного возврата пересекает кривую сердечного выброса «дигиталисно-

го» сердца в точке З, которой соответствует выброс 5 л/мин и давление в правом предсердии 4,6 мм рт. ст. Такая величина сердечного выброса как раз необходима для поддержания нормального баланса жидкости. Это значит, что теперь не будет ни дополнительных потерь, ни задержки жидкости в организме. Следовательно, гемодинамика стабилизировалась или, иными словами, декомпенсированная сердечная недостаточность стала компенсированной. Это стабильное состояние гемодинамики характеризуется точкой пересечения трех кривых: кривой сердечного выброса, кривой венозного возврата и критическим уровнем нормального баланса жидкости в организме. Компенсаторные механизмы автоматически стабилизируют гемодинамику, приводя все три показателя к одной и той же величине, соответствующей точке пересечения З на рис. 22–7.

Графический анализ сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом

На рис. 22–8 представлен анализ двух типов сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом. Один из них связан с формированием *артериовенозного соустья*. В этом случае резко увеличивается венозный возврат и развивается перегрузка сердца, несмотря на то, что его сократительная функция нормальная. Другой тип недостаточности возникает при болезни *бери-бери*. В этом случае венозный возврат резко увеличивается в результате снижения системного сосудистого сопротивления, в то время как сократительная функция сердца угнетена.

Артериовенозное соустье (А-В анастомоз). На рис. 22–8 представлены кривые сердечного выброса и венозного возврата в норме, которые пересекаются в точке А, что соответствует 5 л/мин на фоне нормального давления в правом предсердии 0 мм рт. ст.

Предположим, что системное сопротивление (или *общее периферическое сопротивление*) резко уменьшилось, т.к. открылся крупный артериовенозный анастомоз (прямая связь между крупной артерией и крупной веной). Кривая венозного возврата сместилась вверх и вправо (на рисунке она обозначена словами «АВ-анастомоз»). Кривая венозного возврата пересекается теперь с кривой сердечного выброса в точке Б, что соответствует сердечному выбросу 12,5 л/мин и давлению в правом предсердии +3 мм рт. ст. Таким образом, сердечный выброс существенно увеличился, а давление в правом предсердии немного возросло, что свидетельствует об умеренном застое крови в периферических сосудах. Приступая к выполнению физической нагрузки, такой человек уже имеет меньший, чем обычно, сердечный резерв, т.к. его сердце уже почти полностью использует резервные возможности, чтобы перекачивать дополнительный объем крови, поступающий по артериовенозному анастомозу. Такое состояние напоминает сердечную недостаточность, и его называют сердечной недостаточностью с высоким сердечным выбросом, хотя в действительности перегрузка сердца связана с высоким венозным возвратом.

Болезнь бери-бери. На рис. 22–8 показаны изменения сердечного выброса и венозного возврата при болезни бери-бери. Снижение кривой сердечного выброса вызвано ослаблением сердечной деятельности, связанной с авитаминозом (в основном недостатком тиамина) и развитием болезни бери-бери. Сердечная слабость ведет к уменьшению почечного кровотока. Почки задерживают в организме избыток жидкости, что, в свою очередь, увеличивает среднее давление наполнения от нормы 7 мм рт. ст. до 11 мм рт. ст. (представлено на рисунке точкой, в которой кривая венозного возврата пересекает ось абсцисс). Кривая венозного возврата смещается вправо. Кроме того, кривая венозного возврата смещается вверх, т.к. авитаминоз вызывает расширение периферических сосудов (см. главу 17).

Две кривые синего цвета (кривая сердечного выброса и кривая венозного возврата) пересекаются в точке В, что соответствует состоянию гемодинамики при болезни бери-бери: давление в правом предсердии составляет +9 мм рт. ст. и сердечный выброс примерно на 65% выше нормальной величины. Высокий сердечный выброс формируется, несмотря на слабость сердечной мышцы, на которую указывает смещение кривой сердечного выброса вниз.

Литература

Andrew P. Diastolic heart failure demystified. Chest 124:744, 2003.

Braunwald E., Zipes D.P., Liby P. A Textbook for Cardiovascular Medicine. 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001.

Dorn G.W. 2nd, Molkentin J.D. Manipulating cardiac contractility in heart failure: data from mice and men. Circulation 109:150, 2004.

Ducas J., Grech E.D. ABC of interventional cardiology. Percutaneous coronary intervention: cardiogenic shock. BMJ 326:1450, 2003.

Eikelboom J., White H., Yusuf S. The evolving role of direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 41 (4 Suppl S):70S, 2003.

Floras J.S. Sympathetic activation in human heart failure: diverse mechanisms, therapeutic opportunities. Acta Physiol Scand 177:391, 2003.

Gavras H., Brunner H.R. Role of angiotensin and its inhibition in hypertension, ischemic heart disease, and heart failure. Hypertension 37:342, 2001.

Gehlbach B.K., Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. Chest 125:669, 2004.

Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.G. Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.

Hochman J.S. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. Circulation 107:2998, 2003.

Lohmeier T.E. Neurohumoral regulation of arterial pressure in hemorrhage and heart failure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 283:R810, 2002.

McMurray J., Pfeffer M.A. New therapeutic options in congestive heart failure: Part I. Circulation 105:2099, 2002.

McMurray J., Pfeffer M.A. New therapeutic options in congestive heart failure: Part II. Circulation 105:2223, 2002.

Mehra M.R., Gheorghiade M., Bonow R.O. Mitral regurgitation in chronic heart failure: more questions than answers? Curr Cardiol Rep 6:96, 2004.

Pfisterer M. Right ventricular involvement in myocardial infarction and cardiogenic shock. Lancet 362:392, 2003.

Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. Endocr Rev 24:341, 2003.

Shlipak M.G. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. Ann Intern Med 138:917, 2003.

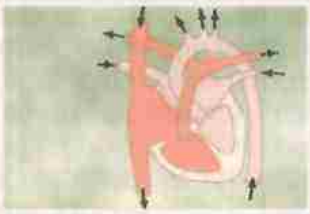
Sjaastad I., Wasserstrom J.A., Sejersted O.M. Heart failure — a challenge to our current concepts of excitation-contraction coupling. J Physiol 546:33, 2003.

Spodick D.H. Acute cardiac tamponade. N Engl J Med 349:684, 2003.

Zile M.R., Brutsaert D.L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. Circulation 105:1387, 2002.

Zile M.R., Brutsaert D.L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. Circulation 105:1503, 2002.

Клапаны сердца и тоны сердца. Пороки клапанов и врожденные пороки сердца



Функция клапанов сердца изложена в главе 9, где подчеркивается, что звуки, слышимые ухом, возникают при *захлопывании* клапанов. И наоборот, когда клапаны открываются, звуки не слышны. В данной главе мы прежде всего обсудим причины возникновения звуков во время работы сердца в нормальных и патологических условиях. Затем дадим объяснение тем гемодинамическим сдвигам, которые возникают вследствие нарушения функции клапанов, а также при врожденных пороках сердца.

Тоны сердца

Нормальные тоны сердца

При выслушивании стетоскопом здорового сердца обычно слышны звуки, которые можно описать как «бу, туп, бу, туп». Сочетание звуков «бу» характеризует звук, возникающий при закрытии атриовентрикулярных клапанов в самом начале систолы желудочков, который называют *первым тоном сердца*. Сочетание звуков «туп» характеризует *звук*, возникающий *при закрытии полулунных клапанов аорты* и легочной артерии в самом конце систолы (в начале диастолы) желудочков, который называют *вторым тоном сердца*.

Причины возникновения первого и второго тонов сердца. Самым простым объяснением возникновения тонов сердца является следующее: створки клапанов «схлопываются», и появляется вибрация или дрожание клапанов. Однако этот эффект незначительный, т.к. кровь, находящаяся между створками клапанов в момент их захлопывания, сглаживает их механическое взаимодействие и предотвращает возникновение громких звуков. Главной причиной появления звука является *вибрация плотно натянутых клапанов сразу после их захлопывания*, а также *вибрация прилегающих участков стенки сердца и крупных сосудов, расположенных вблизи сердца*. Так, формирование первого тона можно описать следующим образом: сокращение желудочков первоначально вызывает обратный ток крови в предсердия к месту расположения А-В клапанов (митрального и трехстворчатого). Клапаны захлопываются и выгибаются в сторону предсердий, пока натяжение сухожильных нитей не остановит это движение. Эластическое напряжение сухожильных нитей и створок клапанов отражает поток крови и направляет его опять в сторону желудочков. При этом создается вибрация стенки желудочков, плотно закрытых клапанов, а также вибрация и турбулентные завихрения в крови. Вибрация распространяется по прилежащим тканям к грудной стенке, где с помощью стетоскопа эти колебания можно услышать как первый тон сердца.

Второй тон сердца возникает в результате захлопывания полулунных клапанов в конце систолы желудочков. Когда полулунные клапаны захлопываются, они под напором крови прогибаются в сторону же-

лудочков и натягиваются, а затем в силу эластической отдачи резко смещаются обратно в сторону артерий. Это вызывает кратковременное турбулентное движение крови между стенкой артерии и полулунными клапанами, а также между клапанами и стенкой желудочка. Возникшая вибрация распространяется затем вдоль артериального сосуда по окружающим тканям вплоть до грудной стенки, где можно выслушать второй тон сердца.

Высота и продолжительность первого и второго тонов сердца. Продолжительность каждого из тонов сердца едва превышает 0,10 сек: продолжительность первого составляет 0,14 сек, а второго — 0,11 сек. Продолжительность второго тона короче, т.к. полулунные клапаны имеют большее упругое натяжение, чем А-В клапаны; их вибрация продолжается в течение короткого периода времени.

Частотные характеристики (или высота) тонов сердца показана на рис. 23–1. Спектр звуковых колебаний включает самые низкочастотные звуки, едва превышающие предел слышимости — примерно 40 колебаний в секунду (40 Гц), а также звуки частотой до 500 Гц. Регистрация тонов сердца с помощью специальной электронной аппаратуры показала, что бóльшая часть звуковых колебаний имеет частоту, лежащую ниже порога слышимости: от 3–4 Гц и до 20 Гц, как показано на рис. 23–1 в виде области, закрашенной светло-розовым цветом. По этой причине бóльшая часть звуковых колебаний, составляющих тоны сердца, не слышны в стетоскоп, а могут быть зарегистрированы только в виде фонокардиограммы.

Второй тон сердца в норме состоит из звуковых колебаний большей частоты, чем первый тон. Причинами этого являются: (1) большее упругое натяжение полулунных клапанов по сравнению с А-В клапанами; (2) более высокий коэффициент упругости у стенок артериальных сосудов, формирующих звуковые колебания второго тона, чем у стенок желудочков, формирующих звуковые колебания первого тона сердца. Эти особенности используют клиницисты для различения первого и второго тонов сердца при выслушивании.

Третий тон сердца. Иногда в начале *средней трети диастолы* желудочков выслушивается слабый и низкий третий тон. Логическим, но не доказанным объяснением появления третьего тона является беспорядочное движение крови в полости желудочков, возникающее при быстром поступлении крови из предсердий. Этот процесс можно сравнить с заполнением бумажного пакета быстро текущей водой из водопроводного крана: вода, вливаясь, мечется между стенками пакета, вызывая их вибрацию. Причина возникновения третьего тона заключается в том, что в начале диастолы наполнение желудочков кровью недостаточно для создания хотя бы небольшого эластического напряжения стенок, необходимого для вибрации. Третий тон имеет настолько низкую частоту звуков, что обычно не слышен, однако может быть зарегистрирован на фонокардиограмме.

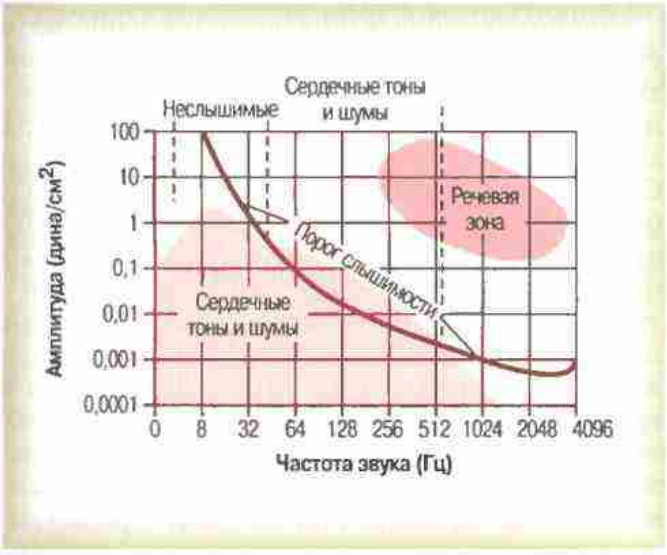


Рис. 23–1

Амплитуда звуковых колебаний различной частоты в составе тонов и шумов сердца относительно порога слышимости. Диапазон частоты слышимых звуков от 40 до 520 Гц [Butterworth J.S, Chassin J.L, McGrath J.J: Cardiac Auscultation, 2nd ed. New York: Grune & Stratton, 1960]

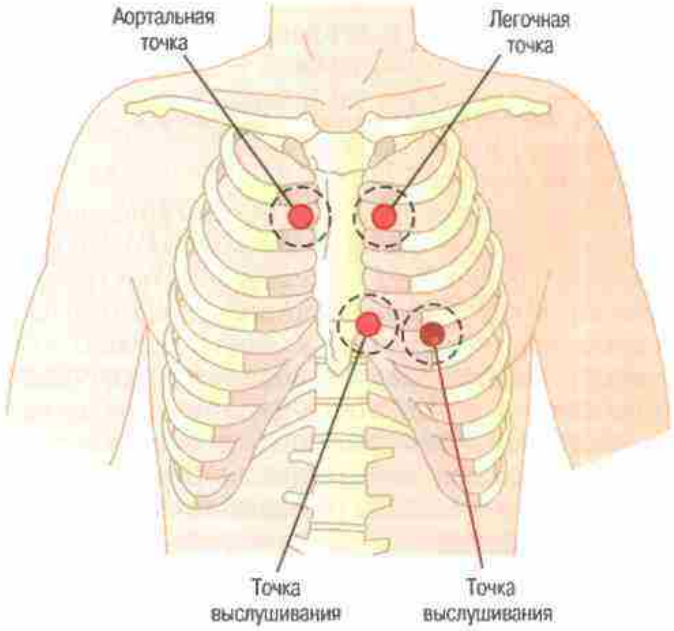


Рис. 23–2

Точки на поверхности грудной клетки, в которых наилучшим образом выслушиваются те или иные клапаны сердца

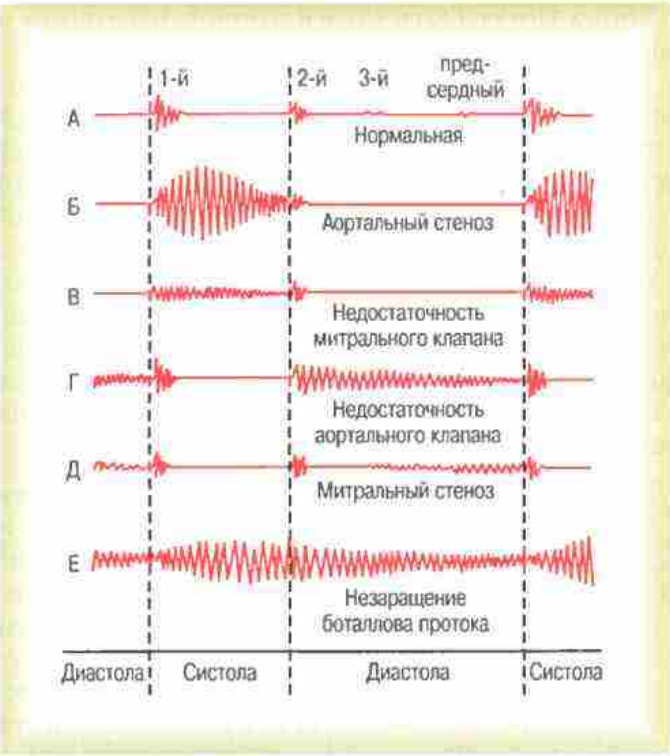


Рис. 23–3

Фонокардиограммы здорового сердца и патологически измененного сердца

Четвертый тон сердца (предсердный тон сердца). На фонокардиограмме иногда регистрируется четвертый тон сердца, который, как правило, не слышен в стетоскоп. Он состоит из слабых колебаний низкой частоты — примерно 20 Гц и ниже. Эти звуки появляются, когда происходит сокращение предсердий, и, вероятно, связаны с поступлением крови в желудочки так же, как и во время третьего тона сердца.

Точки выслушивания нормальных тонов сердца на поверхности грудной клетки

Выслушивание с помощью стетоскопа звуков, возникающих в организме, называют *аускультацией*. На рис. 23–2 показаны участки грудной стенки, в которых наилучшим образом выслушиваются те или иные клапаны сердца. Хотя звуки, создаваемые клапанами сердца, выслушиваются в любой точке грудной клетки, кардиологи способны выделить и оценить звуки каждого клапана в отдельности. Для этого врач перемещает стетоскоп из одной точки в другую, отмечая громкость тонов в разных участках грудной стенки и выделяя звуковые компоненты, создаваемые каждым клапаном.

Точки выслушивания клапанов не совпадают с проекцией клапана на поверхность грудной клетки. Точка выслушивания аортального клапана находится выше по ходу аорты, т.к. звук распространяется вверх по аорте так же, как звук от легочных клапанов распространяется вверх по ходу легочной артерии. Точка выслушивания трехстворчатого клапана находится над поверхностью правого желудочка; митральный клапан выслушивают в области верхушки сердца — там, где сердце ближе всего прилегает к грудной стенке.

Фонокардиограмма

Если микрофон, специально приспособленный для восприятия звуков низкой частоты, поместить на грудную клетку, тоны сердца можно усилить и записать с помощью регистрирующего устройства. Запись тонов сердца называют *фонокардиограммой*. Каждый тон сердца выглядит как группа волн, что схематически показано на рис. 23–3. Кривая А представляет собой нормальную фонокардиограмму. На ней видны звуковые колебания соответственно первого, второго, третьего тонов и даже очень слабый четвертый (предсердный) тон. Обратите внимание, что третий и четвертый тоны имеют очень низкую частоту колебаний. Третий тон сердца удается записать только у 30% обследуемых, а четвертый тон — примерно у 25% обследуемых людей.

Патология клапанов

Ревматические поражения клапанов

Большинство случаев патологического изменения клапанов происходят в результате *развития ревматизма*. Ревматизм представляет собой аутоиммунное заболевание, при котором высока вероятность повреждения или разрушения клапанов сердца. Обычно заболевание начинается со стрептококковой интоксикации.

Причиной заболевания является чаще всего стрептококковая инфекция, вызванная гемолитическим стрептококком типа А. Первоначальным инфекционным заболеванием может быть ангина, скарлатина, воспаление среднего уха. Стрептококк выделяет также несколько разных белков, к которым организм больного начинает вырабатывать *антитела*. Антитела реагируют не только с антигенами стрептококков, но и с тканевыми белками больного, вызывая тяжелые иммунные повреждения. Эти реакции продолжаются все время, пока антитела находятся в крови — около года и больше.

Ревматизм вызывает повреждения в определенных, особо чувствительных областях, какими являются, в частности, клапаны сердца. Степень повреждения клапанов прямо зависит от концентрации и продолжительности пребывания антител в крови. Закономерности развития иммунных реакций подобного рода представлены в главе 34, а также в главе 31, где обсуждается острый гломерулярный нефрит, имеющий такую же иммунологическую основу.

При ревматическом поражении большие геморрагические, фибринозные узелковые очаги разрастаются вдоль воспаленных краев сердечных клапанов. Поскольку митральные клапаны в большей степени травмируются при выполнении своих функций, чем другие клапаны, они чаще всего подвергаются тяжелому ревматическому процессу. Аортальные клапаны стоят на втором месте по частоте и тяжести поражения. Трехстворчатые и легочные клапаны повреждаются реже, возможно потому, что низкое давление в правых отделах сердца не создает значительной нагрузки на эти клапаны.

Рубцовая деформация клапанов. Воспалительные изменения при ревматизме часто развиваются на соседних створках клапанов, что приводит к срастанию краев отдельных створок клапана. В дальнейшем по прошествии многих недель, месяцев или лет створки клапанов утолщаются, замещаются рубцовой тканью, захватывая участки соседних створок. В результате створки клапанов превращаются в плотную бесформенную рубцовую массу.

Срастание створок клапанов может быть таким выраженным, что кровь с трудом проходит через клапан. Такую деформацию называют *стенозом* клапана. И наоборот, если края клапана разрушаются и не могут закрываться во время систолы желудочков, происходит обратный ток крови через не полностью закрытое А-В отверстие. Стеноз клапана обычно сопровождается хотя бы небольшой недостаточностью клапана — и наоборот.

Другие причины повреждения клапанов. Стеноз или отсутствие одной или двух створок клапана встречается как *врожденный дефект*. Полное отсутствие створок бывает крайне редко, а *врожденный стеноз* встречается чаще, о чем пойдет речь в этой главе далее.

Шумы сердца, вызванные повреждением клапанов

Как показано на фонокардиограммах рис. 23–3, необычные звуки, которые появляются во время сердечной деятельности, так называемые *сердечные шумы*, связаны с патологическими изменениями клапанов.

Систолический шум при аортальном стенозе. При аортальном стенозе кровь, поступающая в аорту во время систолы левого желудочка, может пройти только через маленькое отверстие в фиброзированном аортальном клапане. Поскольку сопротивление выбросу резко возрастает, давление в левом желудочке увеличивается до 300 мм рт. ст., в то время как в аорте давление остается нормальным. Таким образом, *во время систолы* создается эффект «сопла», т.к. струя крови с огромной скоростью вырывается из узкого отверстия в аорту. Образуются *турбулентные завихрения* крови в начальной части аорты, что приводит к интенсивной вибрации стенки аорты. На кривой Б рис. 23–3 регистрируется громкий шум, возникающий во время систолы и распространяющийся по аорте и ее ветвям даже к артериям шеи. При тяжелом стенозе этот грубый и очень громкий шум слышен даже на некотором расстоянии от больного. Кроме того, звуковые колебания можно ощутить ладонью в верхней части грудной клетки или нижней части шеи. Это дрожание известно как «кошачье мурлыканье».

Диастолический шум при недостаточности аортальных клапанов. При недостаточности аортальных клапанов патологический шум выслушивается не во время систолы, а *во время диастолы*. В это время кровь течет в обратном направлении — из аорты, где давление высокое, в левый желудочек. При этом возникает «дующий» (свистящий) звук относительно высокой частоты, который хорошо прослушивается над поверхностью левого желудочка (запись Г на рис. 23–3). Этот шум возникает за счет *турбулентных завихрений* крови, бьющей струей из аорты в левый желудочек, где в это время очень низкое диастолическое давление.

Систолический шум при недостаточности митрального клапана. При недостаточности митрального клапана кровь протекает в обратном направлении из желудочка в предсердие *во время систолы*. Возникает «дующий» звук высокой частоты свистящего характера (запись В на рис. 23–3), похожий на звук, возникающий при недостаточности аортального клапана, только с той разницей, что возникает он во время систолы, а не во время диастолы. Звуковые колебания оказываются наиболее сильными в левом предсердии. Однако левое предсердие расположено в грудной полости на большой глубине, поэтому выслушать этот шум непосредственно над левым предсердием трудно. В связи с этим систолический шум при недостаточности митрального клапана лучше всего выслушивается над левым желудочком в области верхушки сердца.

Систолический шум при митральном стенозе. При митральном стенозе кровь с трудом проходит через стенозированный митральный клапан из левого предсердия в левый желудочек. Давление в левом предсердии редко превышает +30 мм рт. ст., поэтому большого градиента давления для поступления крови в левый желудочек не бывает. Вследствие этого шум при митральном стенозе (запись Д на рис. 23–3) обычно слабый, низкочастотный, и основной частотный спектр этих звуков лежит ниже порога слышимости человеческого уха.

В начальной части диастолы левый желудочек со стенозированным митральным клапаном содержит так мало крови, и его стенка так расслаблена, что кровь не образует сильных турбулентных вихрей при наполнении желудочка. По этой причине даже при тяжелом митральном стенозе шум в первой трети диастолы может быть не слышен. Затем, когда желудочек частично наполняется, и крови в нем оказывается достаточно для интенсивного беспорядочного движения, слышен низкочастотный шум.

Шумы на фонокардиограмме. Фонокардиограммы Б, В, Г и Д на рис. 23–3 представляют собой схемы кривых, полученных у больных с аортальным стенозом, недостаточностью митрального и аортального клапанов, а также с митральным стенозом. На рисунке видно, что самый громкий шум возникает при аортальном стенозе, а при митральном стенозе шум оказывается самым слабым. Фонокардиограмма показывает также, как меняется интенсивность шума на протяжении систолы или диастолы, в какой момент шум возникает и исчезает. Обратите внимание, что шум при аортальном стенозе и митральной недостаточности бывает только во время систолы, а шум при аортальной недостаточности и митральном стенозе — только во время диастолы.

Нарушения гемодинамики при приобретенных пороках сердца

Гемодинамика при аортальном стенозе и недостаточности аортального клапана

При *аортальном стенозе* сокращения левого желудочка оказываются недостаточно сильными, чтобы перекачивать необходимый объем крови в аорту. При *недостаточности аортального клапана* происходит обратный ток крови из аорты в желудочек сразу после систолического выброса. Следовательно, и в том, и в другом случаях *эффективный ударный объем* сердца уменьшается.

Улучшению гемодинамики способствует целый ряд компенсаторных механизмов при дефектах аортальных клапанов.

Гипертрофия левого желудочка. При аортальном стенозе, как и при недостаточности аортального клапана, миокард левого желудочка гипертрофируется, т.к. нагрузка на левый желудочек постоянно увеличена.

Кроме того, при *недостаточности* аортального клапана полость левого желудочка увеличивается для вмещения дополнительного объема крови, возвращающейся из аорты. Масса левого желудочка иногда возрастает в 4–5 раз, вызывая смещение границы сердца влево.

При тяжелом аортальном *стенозе* гипертрофия миокарда позволяет во время систолы развивать в левом желудочке давление до 400 мм рт. ст.

При тяжелой недостаточности аортального клапана гипертрофия миокарда позволяет увеличивать систолический объем до 250 мл, хотя примерно 3/4 этого объема крови возвращается в желудочек во время диастолы и только 1/4 поступает в аорту и снабжает периферические органы.

Увеличение объема крови. Другим механизмом, способным компенсировать снижение насосной функции сердца, является увеличение объема крови. Это происходит за счет: (1) первоначального снижения артериального давления; (2) развития периферических сосудистых рефлексов, снижающих давление. При этом происходит уменьшение почечного диуреза, что ведет к увеличению объема крови и возвращению среднего артериального давления к нормальному уровню. Кроме того, увеличивается количество эритроцитов для компенсации тканевой гипоксии, возникшей при нарушении гемодинамики.

Увеличение объема крови, в свою очередь, ведет к увеличению венозного возврата крови к сердцу. При этом увеличивается сила сокращения левого желудочка, компенсируя таким образом недостаток его насосной функции.

Недостаточность левого желудочка и развитие отека легких

На ранних стадиях аортального стеноза или недостаточности аортального клапана способность левого желудочка адаптироваться к возросшей нагрузке предотвращает развитие гемодинамических нарушений у больных в состоянии покоя, поэтому патологический процесс может достичь значительной степени, прежде чем больной узнает, что страдает тяжелым сердечным заболеванием (в то время как систолическое давление в левом желудочке в покое уже возросло до 200 мм рт. ст. при аортальном стенозе или систолический объем левого желудочка уже увеличился вдвое при недостаточности аортального клапана).

В дальнейшем, вступив в критическую стадию развития процесса, левый желудочек оказывается не в состоянии обеспечивать потребности организма. Вследствие этого левый желудочек расширяется, сердечный выброс начинает падать; недостаточность левого желудочка ведет к застою крови в левом предсердии и в легких. Давление в левом предсердии нарастает, и если оно превысит 25–40 мм рт. ст., развивается отек легких (см. главу 38).

Гемодинамика при митральном стенозе и митральной недостаточности

При митральном стенозе затруднено движение крови из левого предсердия в левый желудочек, а при митральной недостаточности часть крови, которая заполняет левый желудочек во время диастолы, возвращается во время систолы назад в левое предсердие, вместо того чтобы поступать в аорту. Следовательно, и в том, и в другом случаях уменьшается эффективное движение крови из левого предсердия в левый желудочек.

Отек легких при пороках митрального клапана. Переполнение кровью левого предсердия сопровождается повышением внутрипредсердного давления, что в результате приводит к тяжелому отеку легких. Обычно смертельный отек легких не возникает до тех пор, пока давление в левом предсердии не превысит 25–40 мм рт. ст., потому что лимфатическая система легких компенсаторно увеличивается в несколько раз и чрезвычайно быстро отводит жидкость от легочной ткани.

Расширение левого предсердия и развитие фибрилляции предсердий. Высокое давление в левом предсердии при пороках митрального клапана ведет к прогрессирующему увеличению полости предсердия и растяжению его стенки. При этом значительно увеличивается путь прохождения возбуждающего импульса по миокарду предсердия. Этот путь становится настолько длинным, что возникает циркуляция сердечного импульса в стенке предсердия, согласно механизму, изложенному в главе 13. Таким образом, на поздних стадиях порока митрального клапана (особенно при митральном стенозе), как правило, развивается фибрилляция предсердий. Это еще больше снижает эффективность насосной функции сердца и ускоряет развитие сердечной недостаточности.

Компенсаторные механизмы на ранних стадиях порока митрального клапана. Так же, как при развитии приобретенных пороков аортального клапана или врожденных пороках сердца, при митральных пороках происходит увеличение объема крови в организме. Причиной этого является уменьшение экскреции соли и воды почками. Увеличение объема крови ведет к повышению венозного возврата крови к сердцу, что способствует компенсации сниженной насосной функции сердца. Благодаря компенсаторным процессам сердечный выброс долгое время сохраняется на достаточном уровне и падает только на поздних стадиях развития заболевания, несмотря на повышение давления в левом предсердии.

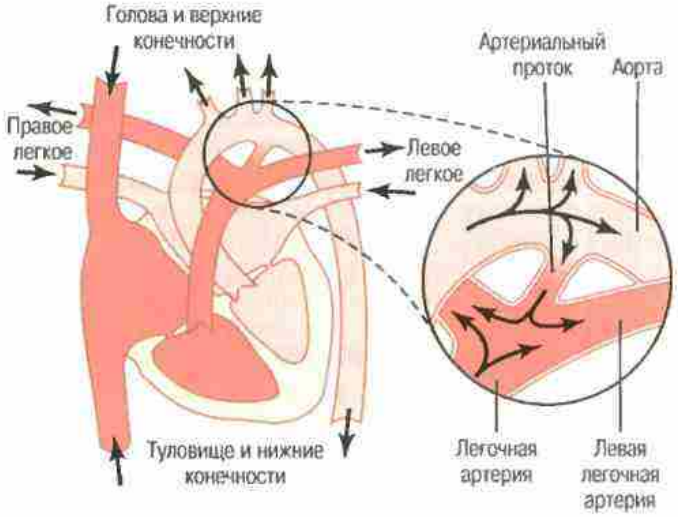


Рис. 23–4

Открытый артериальный (боталлов) проток. Розовым цветом разной интенсивности показано, что темная венозная кровь примешивается к артериальной (оксигенированной) крови в различных участках сосудистой системы. Схема в правой части рисунка показывает обратный ток крови из аорты в легочную артерию, а затем повторно в легкие

Поскольку давление в левом предсердии растет, кровоток в сосудистой системе легких замедляется, начинается застой крови в легких. Кроме того, начинающийся отек легких вызывает сужение легочных артериол. Оба эти фактора ведут к увеличению систолического давления в легочной артерии и в правом желудочке сердца иногда до 60 мм рт. ст., что в 2 раза выше нормы. Развивается гипертрофия правого желудочка, что частично компенсирует растущую нагрузку на правые отделы сердца.

Изменения гемодинамики при физической нагрузке у больных с пороками клапанов сердца

При физической нагрузке большое количество венозной крови поступает к сердцу из периферических сосудов. Следовательно, все патологические сдвиги гемодинамики, которые характерны для разных типов поражения клапанов, усиливаются многократно. Даже нетяжелые пороки, которые никак не проявляются в состоянии покоя, при физической нагрузке приводят к развитию выраженной симптоматики. Например, у больных с поражением аортальных клапанов физическая нагрузка может вызвать *острую недостаточность* левого желудочка с последующим отеком легких. У больных с митральным пороком физическая нагрузка может вызвать тяжелый застой крови в легких, в результате в течение 10 мин может развиться смертельный отек легких.

Даже умеренная степень того или иного повреждения клапана приводит к *уменьшению резерва сердца* пропорционально тяжести дисфункции клапанной системы. Это значит, что сердечный выброс не может увеличиваться в той мере, в какой требуется для выполнения физической нагрузки. Утомление развивается слишком быстро, т.к. скелетные мышцы страдают от недостаточного кровоснабжения.

Нарушения гемодинамики при врожденных пороках сердца

В процессе внутриутробного развития может нарушиться правильное формирование сердца и связанных с ним сосудов. Подобные дефекты называют *врожденными аномалиями*, или *врожденными пороками сердца*. Встречаются три основных типа врожденных пороков сердца и крупных сосудов: (1) стеноз тех или иных путей кровотока в сердце или в крупных сосудах; (2) аномалии, которые допускают ток крови из левых отделов сердца или аорты в правые отделы сердца или легочную артерию, что приводит к недостаточности системного кровообращения (так называемый *сброс слева направо*); (3) аномалии, которые допускают ток крови прямо из правых отделов сердца в левые отделы сердца, что приводит к недостаточности легочного кровообращения (так называемый *сброс справа налево*).

Изменения гемодинамики, возникшие в результате стеноза той или иной локализации, понять довольно легко. Например, врожденный стеноз аортальных клапанов приводит к тем же изменениям, что и приобретенный стеноз, а именно к развитию отека легких и уменьшению сердечного выброса.

Другим примером врожденного стеноза является *коарктация аорты*, которая часто локализуется на уровне диафрагмы. При этом артериальное давление в верхней части туловища (выше уровня коарктации) становится гораздо выше, чем давление в нижней части туловища. Причиной этого является высокое сопротивление кровотоку в области коарктации; кроме того, часть крови должна протекать по мелким коллатеральным сосудам, минуя место сужения (см. главу 19).

Открытый артериальный (боталлов) проток — сброс слева направо

В процессе внутриутробного развития легкие находятся в спавшемся состоянии. Эластическая тяга легких, которая вызывает коллапс (спадение) альвеол, приводит и к коллапсу кровеносных сосудов легких, поэтому сопротивление сосудистой системы легких току крови настолько велико, что давление в легочной артерии плода тоже очень высокое. Вместе с тем давление в аорте у плода гораздо ниже нормального уровня, т.к. кровь из аорты поступает не только к периферическим органам, но и в широкую сосудистую сеть плаценты. Таким образом, давление в аорте оказывается ниже, чем давление в легочной артерии, поэтому почти вся кровь из легочной артерии, минуя легкие, течет по специальному сосуду, который соединяет легочную артерию с аортой (рис. 23–4). Этот сосуд называют *боталловым протоком* (или *ductus arteriosus*). При этом почти вся кровь циркулирует в большом круге кровообращения, где она оксигенируется, протекая по сосудам плаценты.

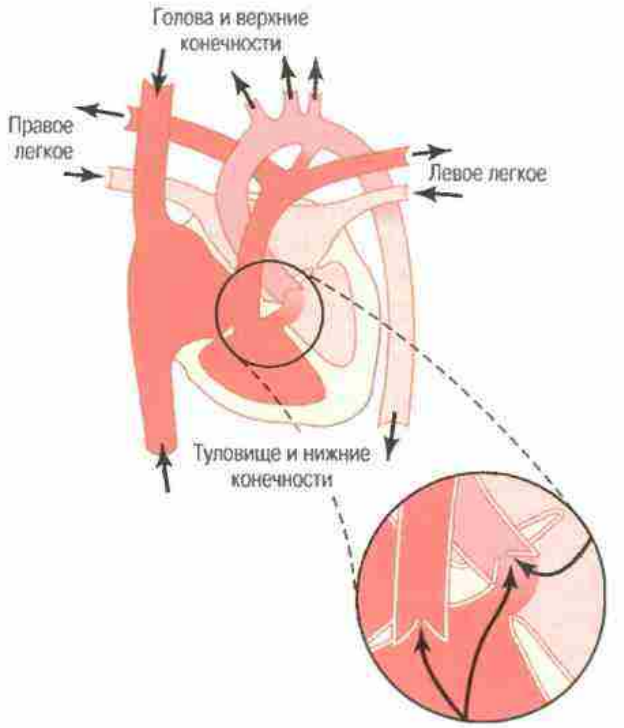


Рис. 23–5

Тетрада Фалло. Розовым цветом разной интенсивности показано, что большая часть темной венозной крови поступает из правого желудочка в аорту, минуя легкие

Закрытие артериального протока у новорожденного. Как только ребенок рождается и начинает дышать, легкие наполняются воздухом. При этом сопротивление сосудистой системы легких многократно снижается, и давление в легочной артерии падает. В то же время аортальное давление повышается в результате внезапного прекращения плацентарного кровотока. Итак, давление в легочной артерии падает, а давление в аорте растет, поэтому сразу после рождения направление тока крови через артериальный (боталлов) проток меняется на противоположное: кровь теперь начинает течь из аорты в легочную арте-

рию. Обратный ток крови через артериальный проток у большинства новорожденных приводит к полному закрытию протока в сроки от нескольких часов до нескольких дней. Полагают, что проток закрывается, потому что из аорты по протоку протекает кровь с большей концентрацией кислорода, чем у плода, когда по протоку текла кровь из легочной артерии. Кислород вызывает сокращение гладкомышечной стенки протока (подробно см. главу 83).

К сожалению, в 1 случае на 5500 новорожденных артериальный проток не закрывается. Это состояние известно как *открытый артериальный проток* (см. рис. 23–4).

Изменения гемодинамики при открытом артериальном протоке. В первые месяцы жизни грудного ребенка открытый артериальный проток обычно не приводит к тяжелым нарушениям кровообращения. Однако по мере роста ребенка разница между высоким давлением в аорте и низким давлением в легочной артерии увеличивается; усиливается и обратный ток крови из аорты в легочную артерию. Более того, высокое давление аортальной крови со временем приводит к увеличению диаметра открытого артериального протока, вызывая более серьезные нарушения гемодинамики.

Гемодинамика в легких. У детей старшего возраста через открытый артериальный проток от 1/2 до 2/3 объема аортальной крови поступает в легочную артерию, затем в легкие и, наконец, опять в левый желудочек и аорту. Кровь проходит через легкие, по меньшей мере, в 2 раза чаще, чем через большой круг кровообращения. У людей с открытым артериальным протоком *не бывает цианоза до тех пор, пока не разовьется сердечная недостаточность или застой крови в легких.* Наоборот, поначалу артериальная кровь даже лучше насыщена кислородом, т.к. проходит через легкие большее число раз.

Уменьшение сердечного и дыхательного резерва. Основным изменением у больных с открытым артериальным протоком является уменьшение резервных возможностей сердца и дыхательной системы. Левый желудочек в покое перекачивает, по меньшей мере, в 2 раза больший объем крови по сравнению с нормой, а при гипертрофии сердца — даже в 4–7 раз. Следовательно, при выполнении физической нагрузки эффективный кровоток в большом круге кровообращения не может увеличиваться до уровня, необходимого для тяжелой мышечной работы. Даже умеренная нагрузка вызывает утомление и слабость мышц и может привести к обмороку из-за преходящей сердечной недостаточности.

Высокое давление в легочных сосудах, связанное с избыточным кровотоком в легких, часто является причиной застоя крови и отека легких. В результате постоянной перегрузки сердца, особенно из-за нарастающего с возрастом застоя крови в легких, большинство больных с открытым артериальным протоком умирают от сердечной недостаточности в возрасте от 20 до 40 лет.

Тоны сердца. «Машинный шум». У новорожденных с открытым артериальным протоком патологические шумы сердца обычно не выслушиваются, потому что кровоток в артериальном протоке чаще всего недостаточный, чтобы вызывать дополнительный звук. Однако у детей в возрасте 1–3 лет начинает выслушиваться грубый дующий шум в области легочной артерии (запись E на рис. 23–3). Шум усиливается во время систолы, когда давление в аорте растет, и становится гораздо слабее во время диастолы, когда аортальное давление понижается. Поскольку шум нарастает и убывает с каждым сердечным сокращением, его называют «*машинным шумом*», напоминающим шум поезда в тоннеле.

Хирургическое лечение. Хирургическое лечение открытого артериального (боталлова) протока выполняется просто. Необходимо подготовить лигатуры, рассечь проток и перевязать оба его конца. Это одна из первых успешных операций, проведенных на сердце.

Тетрада Фалло — сброс справа налево

Тетрада Фалло представлена на рис. 23–5. Это самый распространенный тип «синего» порока сердца. Бóльшая часть крови течет, минуя легкие, поэтому в аорту поступает главным образом венозная кровь с низким содержанием кислорода. Это состояние характеризуется четырьмя патологическими признаками.

1. Аорта начинается чаще от правого желудочка, чем от левого, или же она расположена над отверстием в межжелудочковой перегородке, как показано на рис. 23–5, и получает кровь из обоих желудочков.
2. Наблюдается стеноз легочной артерии, поэтому в легкие из правого желудочка поступает очень мало крови. Большая часть крови направляется прямо в аорту, минуя легкие.
3. Кровь из левого желудочка через отверстие в межжелудочковой перегородке направляется в правый желудочек, а затем в аорту (или прямо в аорту, если она расположена над отверстием).
4. Поскольку правый желудочек должен перекачивать большой объем крови в аорту, где давление высокое, его стенка гипертрофирована, а сам желудочек увеличен.

Нарушения гемодинамики. Серьезные нарушения гемодинамики при тетраде Фалло создает сброс

венозной крови в аорту, минуя легкие. Около 75% венозной крови с низким содержанием кислорода поступает в аорту прямо из правого желудочка.

Постановка диагноза при тетраде Фалло основана на наличии следующих симптомов: (1) выраженный *цианоз* (синюшность) кожных покровов ребенка; (2) регистрация высокого систолического давления в правом желудочке при катетеризации сердца; (3) характерные изменения контуров сердца при радиологическом исследовании, связанные с увеличением правого желудочка; (4) ангиограмма (серия рентгеновских снимков), выявляющая патологический ток крови через отверстие в межжелудочковой перегородке и далее в аорту, расположенную над отверстием (и слабый ток крови в стенозированную легочную артерию).

Хирургическое лечение. Хирургическое лечение тетрады Фалло обычно бывает успешным. Во время операции производят расширение легочной артерии, ушивание дефекта в межжелудочковой перегородке и реконструкцию аорты. Если операция проведена успешно, средняя продолжительность жизни больного вместо 3–4 лет увеличивается до 50 и более лет.

Причины формирования врожденных пороков сердца

Самой распространенной причиной врожденных пороков сердца является вирусная инфекция матери в течение первого триместра беременности, когда формируется сердце плода. Особенно высока вероятность развития пороков сердца, если будущая мать заболевает краснухой; поэтому акушеры часто советуют прервать беременность, если происходит заражение краснухой в первом триместре.

Некоторые врожденные дефекты сердца вызваны наследственными факторами. Дети больных, перенесших операцию по поводу врожденного порока сердца, имеют в 10 раз бóльшую вероятность развития врожденных пороков сердца, чем другие дети. Очень часто врожденные пороки сердца сочетаются с другими врожденными заболеваниями.

Использование аппаратов экстракорпорального кровообращения во время кардиохирургических операций

Практически невозможно исправить внутрисердечный дефект хирургическим путем, если сердце продолжает сокращаться, поэтому во время операций применяются различные типы искусственных *аппаратов «сердце–легкие»*, которые временно заменяют сердце и легкие больного. Такие системы называют аппаратами *экстракорпорального кровообращения.* Аппарат состоит из насоса и устройства для оксигенации крови. Может быть использован любой насос, не вызывающий гемолиз.

Для оксигенации крови используют следующие методы: (1) насыщение крови пузырьками кислорода и удаление пузырьков перед вливанием крови больному; (2) насыщение капель крови, падающих в атмосфере кислорода на поверхность пластиковых полос; (3) пропускание крови над поверхностью вращающихся дисков; (4) пропускание крови между тонкими мембранами или сквозь тонкие трубочки, проницаемые для кислорода и углекислого газа.

У всех этих методов есть многочисленные недостатки: они вызывают гемолиз, образование мелких сгустков крови, могут содержать пузырьки кислорода и другие эмболы, недостаточно насыщены кислородом, требуют большого количества крови для заполнения аппарата, введения гепарина, предотвращающего свертывание крови в экстракорпоральной системе. В то же время гепарин препятствует нормальному гемостазу во время хирургических процедур. Но несмотря на все эти недостатки, больные выживают в условиях искусственного кровообращения, продолжающегося в течение многих часов, пока производится хирургическая операция на остановленном сердце.

Гипертрофия миокарда при врожденных и приобретенных пороках сердца

Гипертрофия миокарда является наиболее важным механизмом адаптации сердца к повышенным нагрузкам. Нагрузкой может быть и повышенное давление в сосудах, куда сердце перекачивает кровь, и увеличенный сердечный выброс, который требует усиленной насосной функции миокарда. Одни кардиологи полагают, что гипертрофию вызывает увеличение силы сокращения сердечной мышцы; другие считают, что причиной гипертрофии является увеличение уровня метаболизма в кардиомиоцитах. Независимо от того, кто из них прав, можно примерно рассчитать степень гипертрофии каждого отдела сердца, умножив выброс данного желудочка на давление, против которого желудочек перекачивает кровь. Итак, гипертрофия миокарда возникает при врожденных и приобретенных пороках сердца, вызывая иногда увеличение массы сердца до 800 г вместо нормальной массы 300 г.

Литература

Arad M., Seidman J.G., Seidman C.E. Phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. Hum Mol Genet 11:2499, 2002.

Braunwald E., Seidman C.E., Sigwart U. Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 106:1312, 2002.

Brickner M.E., Hillis L.D., Lange R.A. Congenital heart disease in adults: second of two parts. N Engl J Med 342:334, 2000.

Gottdiener J.S. Overview of stress echocardiography: uses, advantages, and limitations. Curr Probl Cardiol 28:485, 2003.

Grech E.D. Non-coronary percutaneous intervention. BMJ 327:97, 2003.

Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 98:1949, 1998.

Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 39:1890, 2002.

Levi D.S., Alejos J.C., Moore J.W. Future of interventional cardiology in pediatrics. Curr Opin Cardiol 18:79, 2003.

Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. JAMA 287:1308, 2002.

McDonald M., Currie B.J., Carapetis J.R. Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? Lancet Infect Dis 4:240, 2004.

Nishimura R.A., Holmes D.R. Jr. Clinical practice: hypertrophic obstructive cardiomyopathy. N Engl J Med 350:1320, 2004.

Reimold S.C., Rutherford J.D. Clinical practice: valvular heart disease in pregnancy. N Engl J Med 349:52, 2003.

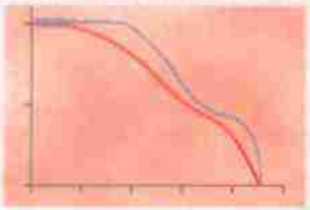
Rosenhek R., Burder T., Pozenta G. et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med 343:611, 2000.

Turgeman Y., Atar S., Rosenfeld T. The subvalvular apparatus in rheumatic mitral stenosis: methods of assessment and therapeutic implications. Chest 124:1929, 2003.

Yacoub M.H., Cohn L.H. Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function. Part II. Circulation 109:942, 2004.

Yoerger D.M., Weyman A.E. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: mechanism of obstruction and response to therapy. Rev Cardiovasc Med 4:199, 2003.

Циркуляторный шок. Физиологические основы лечения



Циркуляторный шок проявляется в недостаточном снабжении кровью органов и тканей, что ведет к нарушениям функций и структур клеток, связанным с дефицитом кислорода и питательных веществ. Поскольку сердечно-сосудистая система сама страдает от недостаточного кровоснабжения (сердечная мышца, стенки кровеносных сосудов, сосудодвигательный центр и др.), циркуляторный шок, однажды начавшись, стремительно развивается и становится опасным для жизни.

Причины шока

Циркуляторный шок, вызванный уменьшением сердечного выброса

Чаще всего шок развивается в результате уменьшения сердечного выброса. Следовательно, все факторы, которые вызывают резкое снижение сердечного выброса, могут привести к развитию циркуляторного шока. Особую опасность представляют две группы факторов.

1. *Сердечные заболевания, которые уменьшают способность сердца перекачивать кровь.* Это, в первую очередь, *инфаркт миокарда*, а также *токсическое поражение* миокарда, *тяжелые пороки клапанов* сердца, *аритмии* и др. Циркуляторный шок, который развивается в результате уменьшения сердечного выброса, называют *кардиогенным шоком.* Кардиогенный шок подробно описан в главе 22, где также подчеркивается, что примерно 85% больных, у которых развился кардиогенный шок, не выживают.
2. *Факторы, которые уменьшают венозный возврат крови к сердцу,* также уменьшают сердечный выброс, поскольку сердце не может перекачивать кровь, которая к нему не возвращается. Самая распространенная причина уменьшения венозного возврата — *это уменьшение объема циркулирующей крови.* Венозный возврат уменьшается также при снижении сосудистого тонуса, особенно венозного отдела сосудистого русла, а также при обструкции (закупорке) сосудов, особенно крупных вен, обеспечивающих венозный возврат.

Циркуляторный шок, не связанный с уменьшением сердечного выброса

Иногда циркуляторный шок может развиться у человека с нормальным и даже повышенным сердечным выбросом. Это может произойти в двух случаях: (1) в результате *высокого уровня метаболизма, когда нормальный сердечный выброс оказывается недостаточным;* (2) в результате *нарушений местного тканевого кровотока, когда бóльшая часть сердечного выброса проходит по шунтирующим сосу-*

дам, не участвующим в снабжении тканей кислородом и питательными веществами.

Специфические причины шока обсуждаются в этой главе далее. Здесь же подчеркнем, что все эти причины приводят к нарушению адекватного снабжения жизненно важных органов и тканей кислородом и питательными веществами, а также к накоплению в этих тканях продуктов клеточного метаболизма.

Что происходит с артериальным давлением при развитии циркуляторного шока?

По мнению многих врачей, уровень артериального давления является показателем адекватного состояния гемодинамики. Однако артериальное давление может ввести врача в заблуждение. Например, больной может находиться в состоянии тяжелого шока, в то время как его артериальное давление все еще удерживается на нормальном уровне благодаря мощным нервным рефлексам, которые предотвращают падение давления. И наоборот, артериальное давление может снизиться в 2 раза по сравнению с нормой, а кровоснабжение органов и тканей все еще остается нормальным, и шок не развивается.

В большинстве случаев развития шока, особенно при тяжелой кровопотере, артериальное давление уменьшается вместе с уменьшением сердечного выброса, хотя и не так сильно.

Нарушение состояния тканей является результатом циркуляторного шока любого происхождения

Когда развитие циркуляторного шока достигает критической стадии, то сам по себе шок, независимо от причины, его вызвавшей, приводит к *еще более тяжелому шоку*. Так, недостаточное кровоснабжение приводит к нарушению функционального состояния тканей, в том числе тканей сердца и сосудистой системы. Это вызывает еще большее снижение сердечного выброса, увеличение тяжести циркуляторного шока, снижение тканевого кровотока, еще более тяжелый шок — и так далее до самой смерти. На этой терминальной стадии шока мы позднее специально остановимся, т.к. правильное, физиологически обоснованное лечение может предотвратить смерть от быстро развивающегося шока.

Стадии шока

Поскольку проявления циркуляторного шока меняются в зависимости от тяжести процесса, в развитии шока можно выделить три основные стадии.

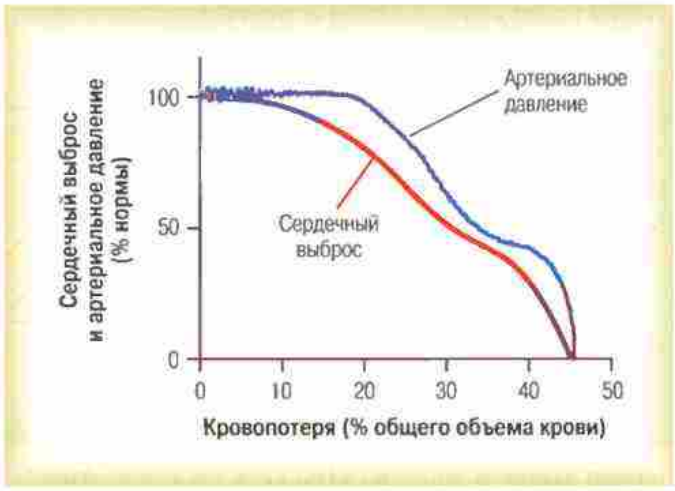


Рис. 24–1

Влияние кровопотери на сердечный выброс и артериальное давление

1. *Непрогрессирующая стадия* (иногда ее называют *компенсированной стадией*), во время которой компенсаторные механизмы системы кровообращения могут привести к полному восстановлению нормальной гемодинамики без лечебной помощи.
2. *Прогрессирующая стадия*, во время которой без лечебной помощи шок становится все более тяжелым и приводит к смерти.
3. *Необратимая стадия*, во время которой шок настолько выражен, что никакие из известных методов лечения не могут спасти жизнь больного, даже если он еще жив.

Далее обсудим стадии циркуляторного шока, вызванного уменьшением объема крови в организме, и на этом примере разберем основные механизмы развития шока. Затем обратим внимание на специфические проявления шока, вызванного другими причинами.

Гиповолемический шок — шок, вызванный кровопотерей

Гиповолемия означает уменьшение объема крови. Причиной гиповолемического шока чаще всего бывает кровопотеря, которая приводит к *уменьшению среднего давления* наполнения в системе кровообращения. В результате уменьшается венозный возврат, снижается сердечный выброс, и развитие шока становится неминуемым.

Зависимость сердечного выброса и артериального давления от степени кровопотери

На рис. 24–1 показано изменение сердечного выброса и артериального давления, которое

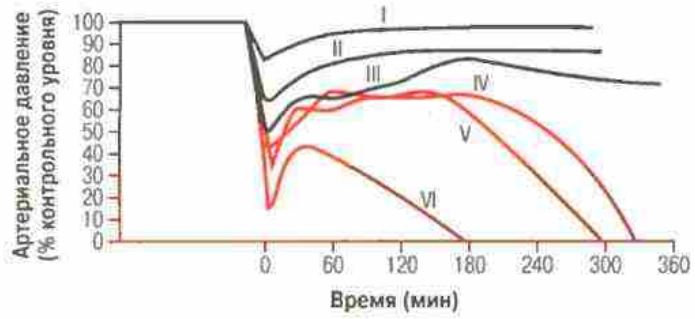


Рис. 24–2

Изменение артериального давления у собак после острой кровопотери разной степени тяжести. Каждая кривая обобщает данные, полученные у 6 собак

произошло через 30 мин после кровопотери. Потеря 10% объема крови практически не оказывает влияния на сердечный выброс и артериальное давление. Однако потеря большего количества крови уменьшает в первую очередь сердечный выброс, затем несколько позже — артериальное давление. Потеря 35–45% общего объема крови снижает оба показателя до нуля.

Роль симпатических рефлексов в поддержании артериального давления во время шока. Уменьшение артериального давления в результате кровопотери, как и уменьшение давления в легочной артерии и венах грудной полости, вызывает развитие мощных симпатических рефлексов. Рефлексы возникают главным образом при изменении раздражения барорецепторов и других сосудистых рецепторов растяжения (см. главу 18). Падение давления вызывает стимуляцию симпатической сосудосуживающей системы, в результате формируются три важнейшие ответные реакции: (1) сужение артериол и увеличение общего периферического сопротивления; (2) сужение вен и венозных депо крови и обеспечение нормального венозного возврата, несмотря на уменьшающийся объем крови; (3) резкая активация сердечной деятельности. Так, частота сердечных сокращений может увеличиваться от нормального уровня 72 уд/мин до 160–180 уд/мин.

Значение симпатических рефлекторных механизмов. При отсутствии симпатических рефлексов потеря лишь 15–20% объема крови в течение 30 мин приводит к смерти человека. Если же симпатические рефлексы включаются в компенсацию последствий кровопотери, то человек может перенести потерю и 30, и даже 40% объема крови. Другими словами, симпатические рефлексы обеспечивают выживание человека при кровопотере в 2 раза большей, чем при отсутствии этих рефлексов.

Значение симпатических рефлексов в поддержании артериального давления намного больше, чем в поддержании сердечного выброса. Обратившись еще раз к рис. 24–1, можно заметить, что у человека в результате кровопотери артериальное давление удерживается на нормальном уровне дольше, чем сердечный выброс. Причина этого заключается в том, что симпатические рефлексы имеют большее значение для поддержания артериального давления, чем для поддержания сердечного выброса. Рефлексы повышают артериальное давление главным образом за счет увеличения общего периферического сопротивления, которое практически не влияет на сердечный выброс. Однако *сужение вен под действием симпатических нервов предотвращает слишком быстрое снижение венозного возврата*, что играет определенную роль и в поддержании артериального давления.

Особый интерес представляет второе плато на кривой артериального давления на уровне примерно 50 мм рт. ст. (рис. 24–1). Оно является результатом активации ишемического ответа ЦНС — механизма, который приводит к максимальной активации симпатической нервной системы, когда головной мозг начинает страдать от недостатка кислорода или от избытка углекислого газа (см. главу 18). Ответ ЦНС на ишемию можно назвать последней «линией обороны», на которой симпатические рефлексы пытаются удержать артериальное давление от дальнейшего падения.

Поддержание коронарного кровотока и мозгового кровотока с помощью рефлексов. Поддержание нормального уровня артериального давления при снижении сердечного выброса имеет важное значение для сохранения кровотока через коронарную и мозговую сосудистые системы. Симпатическая стимуляция не вызывает значительного сужения ни мозговых, ни сердечных сосудов. Дело в том, что ауторегуляция местного кровотока в сосудистых системах мозга и сердца выражена в наибольшей степени, что и предотвращает резкое снижение кровотока этих органов в условиях падения артериаль-

ного давления. Следовательно, кровоток мозга и сердца поддерживается на нормальном уровне до тех пор, пока среднее артериальное давление не окажется ниже 70 мм рт. ст., в то время как в других органах кровоток уменьшается в 3 и даже в 4 раза по сравнению с нормой за счет выраженного сужения сосудов.

Прогрессирующий и непрогрессирующий геморрагический шок

На рис. 24–2 представлены результаты экспериментов, выполненных на собаках, показывающие влияние острой кровопотери разной степени тяжести на дальнейшее изменение артериального давления. У собак производили кровопускание до тех пор, пока давление не снижалось до определенного уровня. Все собаки, у которых давление резко падало до уровня не ниже 45 мм рт. ст. (группы I, II и III), в дальнейшем выживали. Выздоровление было быстрым, если давление снижалось незначительно (группа I), и развивалось гораздо медленнее, если давление снижалось почти до 45 мм рт. ст. (группа III). Если же артериальное давление падало ниже 45 мм рт. ст. (группы IV, V и VI), все собаки погибали, хотя многие из них находились между жизнью и смертью в течение нескольких часов.

Результаты эксперимента показывают, что нормальная гемодинамика может восстановиться, если кровопотеря не превышает некоторого критического объема крови. Если же кровопотеря хотя бы на несколько миллилитров превышает этот критический объем, она становится несовместимой с жизнью. Таким образом, потеря крови в объеме, превышающем критический, вызывает *прогрессирующий шок*. Это значит, что сам по себе *шок приводит к еще более тяжелому шоку* — и формируется порочный круг, который неумолимо ведет к смерти.

Непрогрессирующий (компенсированный) шок

Если шок недостаточно глубок, чтобы приобрести прогрессирующий характер, гемодинамика восстанавливается, и человек выживает. В этом случае шок называют *непрогрессирующим*, или *компенсированным*. Это значит, что симпатические рефлексы и другие компенсаторные факторы оказываются достаточными, чтобы предотвратить дальнейшие нарушения кровообращения.

Факторы, способствующие выживанию человека в условиях умеренного шока, являются, по сути, механизмами отрицательной обратной связи, действие которых направлено на возвращение сердечного выброса и артериального давления к нормальному уровню.

1. *Барорецепторный рефлекс* способствует симпатической стимуляции системы кровообращения.
2. *Ответ на ишемию ЦНС* приводит к еще большей симпатической стимуляции всех отделов сердечно-сосудистой системы, но он активируется только тогда, когда артериальное давление падает ниже 50 мм рт. ст.
3. *Обратная релаксация напряжения* вызывает сокращение кровеносных сосудов при уменьшении в них объема крови, что нормализует степень наполнения сосудов кровью.
4. *Образование ангиотензина с участием почек* приводит к сужению периферических артерий, а также к задержке соли и воды почками, таким образом препятствуя прогрессированию шока.
5. *Образование вазопрессина (антидиуретического гормона) и секреция его в задней доле гипофиза* приводит к сужению периферических артерий и вен, а также к значительной задержке воды почками.
6. *Компенсаторные механизмы возвращают объем крови к нормальному уровню.* Они включают абсорбцию большого количества жидкости в желудочно-кишечном тракте, абсорбцию жидкости в кровеносные капилляры из интерстициальных пространств организма, задержку соли и воды почками, формирование чувства жажды и увеличение потребности в соли, что заставляет человека пить воду и потреблять соленую пищу.

Симпатические рефлексы вызывают немедленные изменения сердечно-сосудистой системы, направленные на выживание организма, т.к. они достигают максимального возбуждения уже через 30–60 сек от начала кровотечения.

Ангиотензин и вазопрессин, как и механизм обратной релаксации напряжения, которые вызывают сужение кровеносных сосудов и выброс крови из венозных депо, требуют от 10 мин до 1 ч для полного развития ответной реакции. Однако их вклад в повышение артериального давления, в повышение среднего давления наполнения сосудистой системы, а следовательно, в увеличение венозного возврата чрезвычайно велик.

И наконец, восстановление объема крови путем абсорбции жидкости из интерстициального пространства, дополнительного количества воды и соли из желудочно-кишечного тракта, на что затрачивается от 1 до 48 ч, также способствует выживанию, т.к. препятствуют развитию тяжелой, прогрессирующей стадии шока.

Прогрессирующий шок развивается по механизму порочного круга, усиливающего поражение сердечно-сосудистой системы

На рис. 24–3 показана схема механизмов положительной обратной связи, которые неуклонно

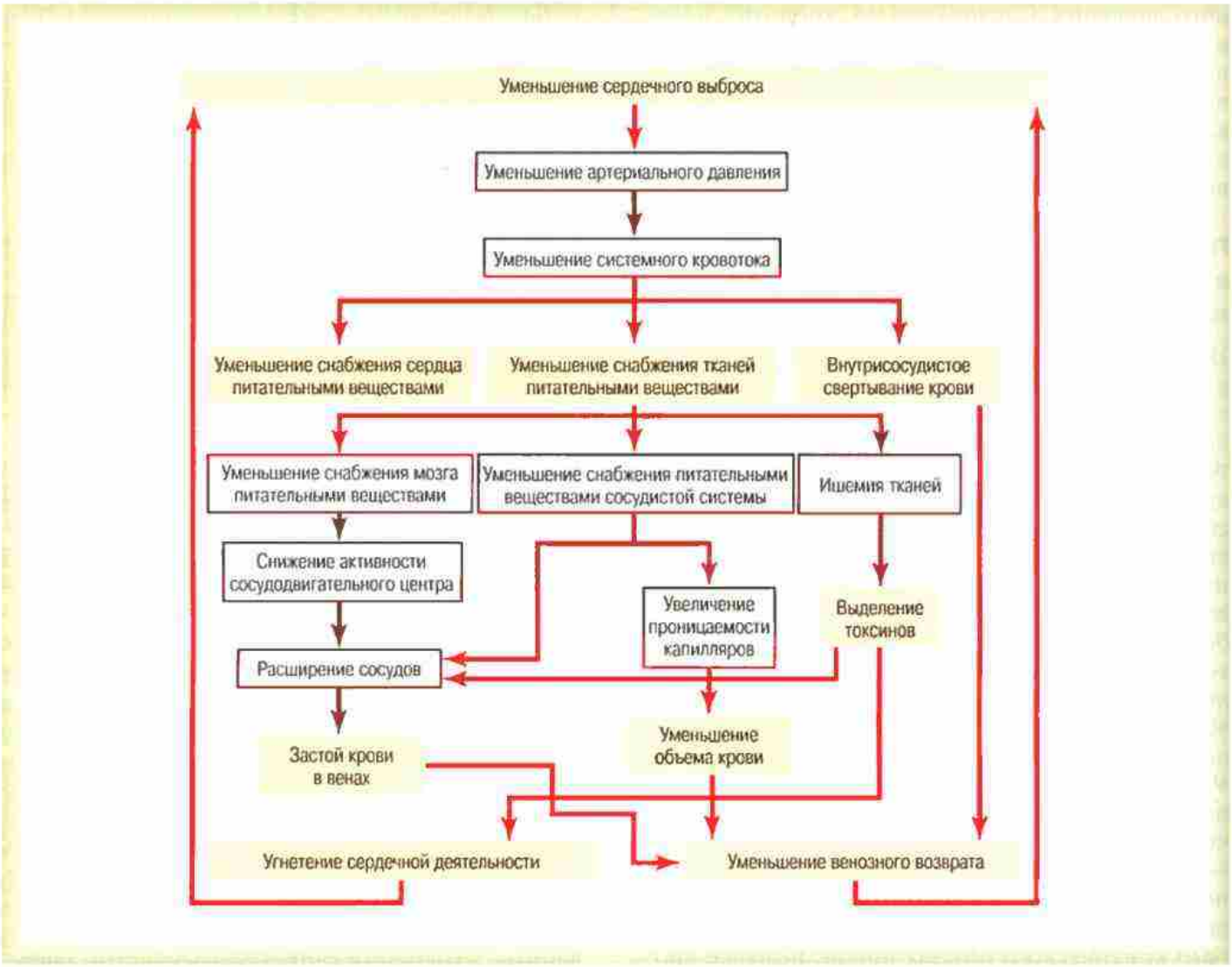


Рис. 24–3

Механизмы положительной обратной связи, которые приводят к прогрессирующему шоку

снижают сердечный выброс, что приводит к развитию прогрессирующего шока. Наиболее важные механизмы положительной обратной связи следующие.

Угнетение сердечной деятельности. При падении артериального давления *коронарный кровоток уменьшается ниже уровня, необходимого для адекватного снабжения миокарда.* Развивается слабость сердечной мышцы, что ведет к снижению сердечного выброса. Таким образом формируется положительная обратная связь, при которой шок становится все тяжелее.

На рис. 24–4 представлены кривые сердечного выброса, полученные в опытах на собаках и экстраполированные на сердце человека. Они демонстрируют прогрессирующее поражение сердца через определенные промежутки времени от начала развития шока. Кровопотеря у собак продолжалась до тех пор, пока артериальное давление не понизилось до 30 мм рт. ст. В дальнейшем этот уровень давления поддерживался или кровопусканием, или переливанием крови, если это требовалось. Обратите внимание на вторую кривую рисунка, которая показывает, что поражение сердца в первые 2 ч было незначительным. Однако через 4 ч сердечный выброс уменьшился уже на 40% и затем быстро, в течение последнего часа эксперимента (после 4-часового снижения коронарного кровотока), сердечная мышца пришла в состояние полного угнетения.

Итак, главным в патогенезе прогрессирующего, геморрагического шока или шока любого другого происхождения является развивающееся угнетение сердца. На ранних стадиях шока это играет незначительную роль в состоянии больного, т.к. в первые часы развития шока поражение сердца не является тяжелым. Кроме того, у сердца имеются значительные резервные возможности, благодаря которым здоровое

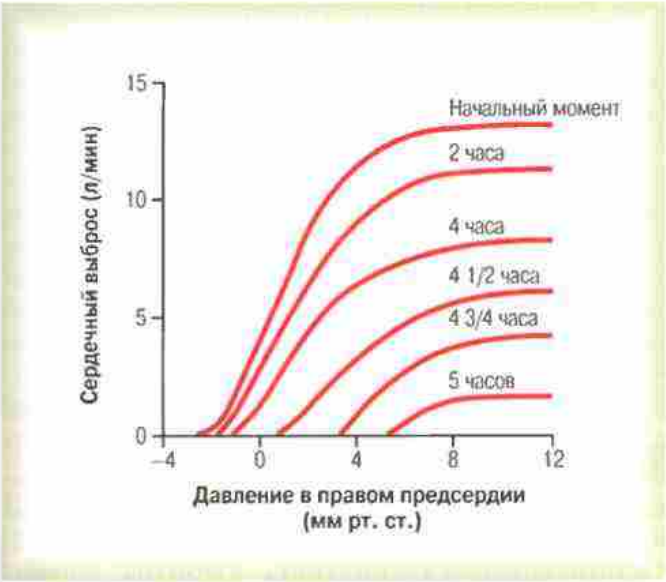


Рис. 24–4

Кривые сердечного выброса, характеризующие деятельность сердца через определенные промежутки времени от начала геморрагического шока (кривые экстраполируют на сердце человека данные, полученные в экспериментах J.W. Crowell)

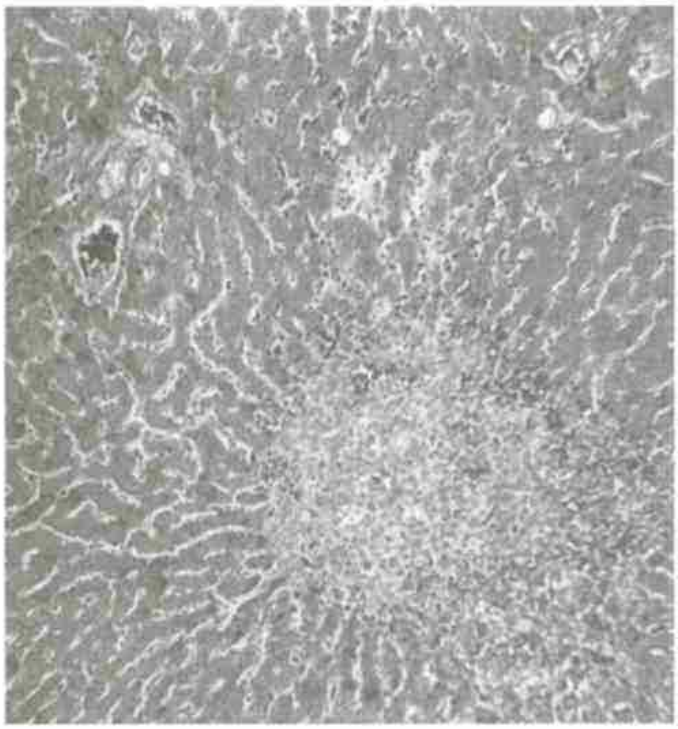


Рис. 24–5

Участок некроза в центральной части печеночной дольки при тяжелом циркуляторном шоке (предоставлено J.W. Crowell)

сердце способно перекачивать на 300–400% больше крови, чем требуется для адекватного снабжения органов и тканей. Однако на поздних стадиях шока поражение сердца становится наиболее важным фактором, приводящим к тяжелому, прогрессирующему шоку и смерти.

Сосудистая недостаточность. На ранних стадиях шока проявляются различные сердечные и сосудистые рефлексы, связанные с повышением активности симпатической нервной системы. Как уже обсуждалось, они предотвращают раннее снижение сердечного выброса, а особенно — падение артериального давления. Однако наступает момент, когда уменьшение кровоснабжения сосудодвигательного центра головного мозга приводит к полному угнетению его активности. Например, *полная остановка мозгового кровообращения в течение первых 4–8 мин приводит к развитию максимальной активности* всех симпатических нервных центров, однако к концу 10–15 мин сосудодвигательный центр приходит в состояние полного угнетения и симпатическая стимуляция резко снижается. К счастью, сосудодвигательный центр продолжает нормально функционировать на ранних стадиях шока, пока артериальное давление остается выше 30 мм рт. ст.

Блокада мелких кровеносных сосудов — «сгущение» крови. Со временем развивается блокада многочисленных мельчайших кровеносных сосудов системы кровообращения, что также способствует прогрессированию шока. Начальными проявлениями такой блокады является резкое замедление кровотока в микрососудах. Поскольку тканевой метаболизм продолжается, несмотря на низкий уровень кровотока, большое количество угольной кислоты и молочной кислоты продолжает поступать из клеток в местные кровеносные сосуды, что вызывает развитие местного ацидоза.

Кислоты и другие вещества, поступающие в кровь из ишеминизированных тканей, вызывают агглютинацию клеток крови и образование мелких кровяных сгустков, что приводит к закупорке мелких сосудов. Даже если сосуды не закупориваются, способность клеток склеиваться друг с другом затрудняет движение крови в микроциркуляторном русле, что обозначают термином *«сгущение»*, который означает нарушение *реологических свойств крови.*

Увеличение проницаемости капилляров. После нескольких часов нарушения капиллярного кровотока снижение содержания кислорода и питательных веществ в капиллярах приводит к увеличению проницаемости стенки микрососудов. Значительное количество жидкости начинает поступать из капилляров в ткани. Это приводит к еще большему снижению объема крови и сердечного выброса, что утяжеляет состояние шока. Капиллярная гипоксия вызывает увеличение проницаемости капилляров только на поздних стадиях продолжающегося шока.

Выделение токсических веществ ишеминизированными тканями. Развитие представлений о природе шока связано с предположением о том, что ткани, страдающие от ишемии, выделяют токсические вещества, такие как гистамин, серотонин, тканe-

вые ферменты, которые ускоряют деструктивные изменения сердечно-сосудистой системы. Количественные исследования показали, что, по крайней мере, одно токсическое вещество (*эндотоксин*) имеет значение для развития некоторых видов шока.

Угнетение сердечной деятельности, вызванное эндотоксином. *Эндотоксин* выделяется из погибших грамположительных бактерий в тонком кишечнике. Снижение кровотока в кишечнике часто приводит к резкому усилению образования этого токсина и всасывания его из просвета кишечника в кровь. Циркулирующий в крови эндотоксин усиливает клеточный метаболизм, в то время как кровоснабжение клеток снижено. Его специфическое воздействие на сердечную мышцу вызывает *угнетение сердечной деятельности*. Эндотоксин играет главную роль в развитии некоторых видов шока, особенно септического, который описан далее в этой главе.

Генерализованное поражение клеток. Поскольку тяжесть шока усугубляется, в организме появляется множество признаков генерализованного поражения клеток. Один орган — *печень* — подвергается особенно сильному неблагоприятному воздействию шока (как показано на рис. 24–5). В основном это связано с недостатком кислорода и питательных веществ, необходимых для поддержания нормального уровня метаболизма клеток печени, а частично вызвано высокой чувствительностью гепатоцитов к действию сосудистых токсинов и метаболических факторов, которые появляются в результате шока.

В большинстве тканей организма обнаруживают следующие типичные нарушения.

1. Резко снижается эффективность активного транспорта натрия и калия через клеточные мембраны. В результате ионы натрия и хлора накапливаются в клетках, а ионы калия их покидают. Кроме того, начинается клеточное набухание.
2. Происходит резкое угнетение активности митохондриальных процессов в клетках печени, а также в клетках многих других тканей организма.
3. В клетках многих тканей начинается разрушение лизосом. Происходит выход в цитоплазму лизосомальных ферментов *гидролаз*, и разрушение клеточных структур.
4. На поздних стадиях шока в клетках происходит резкое угнетение метаболизма питательных веществ, таких как глюкоза. Действие многих гормонов угнетается, в частности происходит практически 100-процентное угнетение действия инсулина.

Перечисленные нарушения внутриклеточных процессов приводят к тяжелому повреждению

Рис. 24–6

Переливание крови на необратимой стадии шока не предотвращает летальный исход

многих органов и тканей организма, особенно: (1) *печени*, с угнетением основных метаболических и дезинтоксикационных функций; (2) *легких*, с развитием отека легких и снижением оксигенации крови; (3) *сердца*, с резким угнетением сократительной функции миокарда.

Некроз тканей при тяжелом шоке. Развитие очагов некроза в связи с очаговым нарушением местного кровотока органов. Не все клетки организма одинаково страдают от шока, т.к. одни ткани лучше снабжаются питательными веществами, чем другие. Например, клетки, расположенные вблизи артериального конца капилляра, находятся в лучших условиях, чем клетки, расположенные вблизи венозного конца капилляра. Следовательно, наибольший дефицит питательных веществ ожидается в зоне, окружающей венозный конец капилляров. Именно это обнаружил Кроувелл (Crowell), изучая участки тканей в различных частях организма. На рис. 24–5 можно увидеть зону некроза в центральной части печеночной дольки, т.е. в той части дольки, которая последней получает кровь, протекающую через синусоидальный сосуд печени.

Подобные точечные повреждения можно обнаружить и в сердечной мышце, хотя она не имеет такого строго повторяющегося плана строения, как ткань печени. Тем не менее, повреждения миокарда играют важную роль в развитии заключительной необратимой стадии шока. Структурные повреждения обнаруживаются также в почках, особенно в эпителии почечных канальцев, что приводит к развитию почечной недостаточности и смерти от уремии. Ишемические повреждения легочной ткани приводят к развитию так называемого респираторного дистресса и смерти.

Ацидоз при шоке. Метаболические расстройства, которые происходят в тканях во время шока,

вызывают развитие ацидоза. Он развивается в результате недостатка кислорода в тканях и снижения эффективности окислительного метаболизма питательных веществ. Клетки начинают использовать энергию, которая освобождается благодаря анаэробному гликолизу, вследствие этого в крови накапливается *избыток молочной кислоты.* Кроме того, при снижении кровотока в тканях нарушается нормальный процесс удаления углекислого газа. Углекислый газ в клетках взаимодействует с водой, образуя большое количество угольной кислоты, которая вступает в реакцию с другими внутриклеточными веществами, что приводит к накоплению различных кислых продуктов. Итак, еще одним повреждающим действием шока является местный и генерализованный ацидоз, который способствует дальнейшему прогрессированию шока.

Повреждение тканей при шоке по механизму положительной обратной связи. Порочный круг как основа прогрессирующего шока

Все факторы, которые способствуют развитию прогрессирующего шока, представляют собой механизмы положительной обратной связи. Это значит, что каждый раз, когда степень шока усиливается, это приводит к еще большему усилению шока.

Однако положительная обратная связь не всегда приводит к формированию порочного круга. Формирование его зависит от интенсивности положительной обратной связи. При умеренном шоке механизмы отрицательной обратной связи (симпатические рефлексы, механизм обратной релаксации напряжения, абсорбция жидкости из интерстициального пространства в кровь и др.) легко преодолевают действие положительной обратной связи и таким образом способствуют выздоровлению. Однако при тяжелой степени шока разрушительные механизмы положительной обратной связи становятся все сильнее, вызывая такое стремительное и глубокое повреждение сердечно-сосудистой системы, что нормальный контроль гемодинамики с участием отрицательной обратной связи не в состоянии вернуть сердечный выброс к нормальному уровню.

Возвращаясь к механизмам формирования положительной обратной связи и порочного круга, изложенным в главе 1, необходимо понять, почему существует так называемый критический уровень сердечного выброса: человек выживает, если во время шока сердечный выброс остается выше критического уровня, и неминуемо гибнет, т.к. уменьшение сердечного выброса ниже критического уровня способствует формированию порочного круга.

Необратимый шок

На определенной стадии прогрессирующего шока переливание крови и другие методы лечения уже не могут спасти жизнь человека. Можно сказать, что человек находится на *необратимой стадии шока.* На этой стадии интенсивная терапия иногда может поднять артериальное давление и сердечный выброс до нормального уровня, но только на короткий срок: разрушительные процессы в системе кровообращения продолжаются и неминуемо приводят к смерти в сроки от нескольких минут до нескольких часов.

На рис. 24–6 показано, что переливание крови во время необратимой стадии шока вызывает увеличение сердечного выброса (а также артериального давления) до нормального уровня. Однако сердечный выброс вновь начинает падать, и последующие переливания крови дают все меньший и меньший эффект. К этому времени многочисленные дегенеративные изменения, которые произошли в клетках сердечной мышцы, делают ее неспособной *немедленно* увеличить силу сокращения и восстановить насосную функцию. Кроме того, слишком много органов и тканей оказались поврежденными, слишком много разрушающих ферментов выделилось в тканевую жидкость, развился сильный ацидоз. Эти и другие деструктивные факторы в организме продолжают нарастать, поэтому даже кратковременная нормализация сердечного выброса не способна остановить патологический процесс и сделать его обратимым. Таким образом, в заключительной стадии тяжелого шока больной умирает, несмотря на то, что интенсивная терапия может на некоторое время вернуть сердечный выброс к нормальному уровню.

Истощение запасов макроэргических фосфатов при необратимом шоке. Запас макроэргических фосфатов в тканях организма, особенно в печени и сердце, во время тяжелого шока существенно снижается. В первую очередь полностью используется весь запас *креатинфосфата*; почти весь запас *аденозинтрифосфата* расщепляется до *аденозиндифосфата, аденозинмонофосфата* и, наконец, до *аденозина.* Бóльшая часть аденозина диффундирует из клеток в циркулирующую кровь и превращается в мочевую кислоту — вещество, которое не может использоваться клетками для восстановления аденозинфосфатной системы. Новый аденозин должен синтезироваться со скоростью, равной всего 2% нормальной внутриклеточной концентрации в час, однако при истощении запасов макроэргических фосфатов восстановить их очень трудно.

Таким образом, наиболее опустошительным и, возможно, наиболее важным в развитии заключительной, летальной стадии шока является

истощение внутриклеточного запаса макроэргических фосфатов.

Гиповолемический шок, связанный с уменьшением объема плазмы

Потеря плазмы из системы кровообращения (даже без потери эритроцитов) может привести к уменьшению общего объема крови и развитию гиповолемического шока — такого же, как и при тяжелой кровопотере. Потеря плазмы может быть вызвана следующими причинами.

1. *Кишечная непроходимость* часто приводит к значительному уменьшению объема плазмы. Растяжение кишечника вследствие непроходимости частично блокирует венозный кровоток в стенке кишки, что ведет к увеличению давления в местных капиллярах. Это, в свою очередь, способствует фильтрации жидкости из капилляров в просвет кишечника. Поскольку фильтрат содержит большое количество белков, в результате уменьшается и концентрация белков плазмы крови, и объем плазмы.
2. *Тяжелые ожоги* и другие обширные повреждения кожи почти у всех больных вызывают настолько большую потерю плазмы, что ее объем в сосудистом русле заметно уменьшается.

Гиповолемический шок, вызванный потерей плазмы, имеет те же особенности, что и шок, вызванный потерей крови, за исключением одного дополнительного неблагоприятного фактора: увеличение концентрации эритроцитов в оставшейся крови ведет к значительному увеличению вязкости и, следовательно, к сгущению крови и замедлению ее тока.

Потерю жидкости из всех жидкостных сред организма называют *дегидратацией*. Дегидратация также приводит к уменьшению объема крови и вызывает развитие гиповолемического шока, как и кровопотеря. Причинами такой разновидности шока могут быть: (1) усиленное потоотделение; (2) потери жидкости при диарее или рвоте; (3) избыточные потери жидкости при заболеваниях почек; (4) недостаточное потребление воды и соли; (5) нарушение функции коры надпочечников, связанное с уменьшением секреции альдостерона, что приводит к снижению реабсорбции натрия, хлоридов и воды в почечных канальцах.

Гиповолемический шок, вызванный травмой

Одной из наиболее распространенных причин циркуляторного шока является травма. Очень часто шок развивается в результате кровопотери, вызванной травмой, однако он может возникнуть и без кровопотери. Обширные ушибы вызывают повреждение капилляров и усиленное перемещение плазмы из капилляров в ткани. Это приводит к уменьшению объема плазмы в сосудистом русле и развитию гиповолемического шока.

Производились многочисленные попытки выявить роль токсических веществ, выделяющихся из поврежденных тканей, в развитии посттравматического шока. Однако в опытах с перекрестным кровообращением у животных значение такого токсического воздействия не подтвердилось.

В заключение можно сказать, что травматический шок является главным образом результатом гиповолемии, хотя определенную роль в его развитии играет сопутствующий нейрогенный шок, связанный со снижением сосудистого тонуса.

Нейрогенный шок, связанный с увеличением емкости сосудистой системы

Иногда шок развивается и при отсутствии кровопотери. Если *емкость сосудистой системы* увеличивается многократно, даже нормальный объем крови оказывается недостаточным для адекватного ее наполнения. Главной причиной этого является *внезапное снижение сосудистого тонуса*, особенно повсеместное расширение вен. Состояние, которое развивается вследствие этого, называют *нейрогенным шоком*.

Роль сосудистой емкости в регуляции гемодинамики подробно изложена в главе 15, где подчеркивалось, что и увеличение емкости сосудов, и уменьшение объема крови приводят к *снижению среднего системного давления наполнения* и, следовательно, к уменьшению венозного возврата крови к сердцу. Уменьшение венозного возврата, вызванное расширением сосудов, называют *венозным застоем* крови.

Причины нейрогенного шока. Основные нейрогенные факторы, вызывающие снижение сосудистого тонуса, следующие.

1. *Глубокая общая анестезия*, которая вызывает угнетение сосудодвигательного центра, приводящее к паралитическому расширению сосудов и развитию нейрогенного шока.
2. *Спинномозговая анестезия* (особенно охватывающая весь спинной мозг), которая вызывает блокаду симпатических нервов, идущих в составе передних корешков, что может привести к развитию нейрогенного шока.
3. *Травмы головного мозга*, которые часто приводят к паралитическому расширению сосудов. У многих больных с сотрясением мозга или ушибом базальных отделов головного мозга развивается глубокий нейрогенный шок.

Кроме того, причиной шока может стать ишемия головного мозга. Так, если в первые несколько минут ишемия мозга вызывает мощную стимуляцию сосудодвигательного центра и сужение сосудов, длительная ишемия (продолжительностью более 5–10 мин) приводит к противоположному эффекту: к полной инактивации стволового сосудодвигательного центра с последующим развитием тяжелого нейрогенного шока.

Анафилактический шок и гистаминовый шок

Анафилаксия — это аллергическое состояние, при котором часто происходит значительное падение сердечного выброса и артериального давления (подробно см. главу 34). Оно развивается в результате реакций антиген–антитело, которые возникают немедленно вслед за попаданием в кровь антигена, к которому чувствителен человек. В основе анафилактического шока лежит выделение *гистамина* или *гистаминоподобных веществ базофилами* крови и *тучными клетками* перикапиллярных тканей. Гистамин вызывает: (1) увеличение емкости сосудистой системы за счет расширения вен, что ведет к уменьшению венозного возврата крови к сердцу; (2) расширение артериол, что ведет к падению артериального давления; (3) резкое увеличение проницаемости капилляров, что ведет к быстрому переходу белков и жидкости из капилляров в ткани.

В результате происходит значительное уменьшение венозного возврата и развивается шок, иногда настолько тяжелый, что человек умирает буквально через несколько минут.

Внутривенное введение больших доз гистамина вызывает развитие гистаминового шока, который характеризуется теми же симптомами, что и анафилактический шок.

Септический шок

Патологическое состояние, которое издавна известно как заражение крови, в настоящее время называют *септическим шоком*. Шок развивается благодаря диссеминированной бактериальной инфекции, при которой инфекционный агент переносится кровью из одной ткани в другую, вызывая воспаление различных органов и интоксикацию. Существуют разновидности септического шока, обусловленные специфическим действием различных типов бактериальной инфекции.

Представление о септическом шоке имеет важное клиническое значение, т.к. он наряду с кардиогенным шоком является наиболее частой причиной смерти больных, находящихся в клинике в шоковом состоянии.

Самыми распространенными причинами септического шока являются следующие.

1. Перитониты, вызванные инфекционными процессами в матке и фаллопиевых трубах, в том числе возникшие в результате инструментального аборта, выполненного в нестерильных условиях.
2. Перитониты, вызванные повреждением стенки желудочно-кишечного тракта, в том числе возникшие при кишечных заболеваниях или ранениях.
3. Сепсис, возникший в результате инфекционного поражения кожи стрептококковой или стафилококковой микрофлорой.
4. Распространенный гангренозный процесс, вызванный специфическим анаэробным возбудителем сначала в периферических тканях, а затем во внутренних органах, особенно в печени.
5. Сепсис, возникший в результате инфекционного поражения почек и мочевыводящих путей, вызванный чаще всего кишечной палочкой.

Особенности септического шока. Типичными проявлениями септического шока разного происхождения являются следующие.

1. Выраженная лихорадка.
2. Повсеместное расширение кровеносных сосудов, особенно в инфицированных тканях.
3. Увеличение сердечного выброса более чем у половины больных, вызванное расширением артериол, которое происходит в связи с общей вазодилатацией, а также в связи с увеличением уровня метаболизма под действием бактериальных токсинов и высокой температуры.
4. Изменение реологических свойств крови («сгущение»), вызванное склеиванием эритроцитов в ответ на дегенерацию тканей.
5. Формирование микротромбов в сосудистом русле — состояние, характеризующееся как *диссеминированное внутрисосудистое свертывание* (ДВС-синдром). Поскольку в этом процессе участвуют факторы свертывания, формируется дефицит факторов свертывания в оставшейся циркулирующей крови. В связи с этим во многих тканях наблюдаются кровотечения, особенно в желудочно-кишечном тракте.

На ранних стадиях септического шока на фоне бактериальной инфекции симптомы циркуляторного коллапса не проявляются. Если инфекционный процесс прогрессирует, происходит вовлечение системы кровообращения за счет как прямого действия инфекционного начала, так и вторичного действия, а именно интоксикации, приводящей к повреждению стен-

ки капилляров и выходу плазмы из капилляров в ткани. Затем наступает момент, с которого нарушения гемодинамики развиваются таким же образом, как и во время других разновидностей шока. Заключительные стадии септического шока существенно не отличаются от заключительных стадий геморрагического шока, даже несмотря на то, что причины этих двух состояний совершенно различны.

Физиологические основы противошоковой терапии

Восстановительная терапия

Переливание крови и плазмы. Если у больного развился шок в результате кровопотери, лучшим методом лечения является переливание цельной крови. Если шок развился в результате уменьшения объема плазмы в организме, например при дегидратации, противошоковым мероприятием может быть введение соответствующих солевых растворов.

Цельная кровь не всегда доступна, особенно в военно-полевых условиях. В таких случаях цельную кровь может заменить переливание плазмы, т.к. это приводит к увеличению объема крови и восстановлению гемодинамики. Плазма не может восстановить нормальный гематокрит, однако при адекватном сердечном выбросе организм человека выдерживает уменьшение гематокрита примерно в 2 раза, прежде чем появятся неблагоприятные осложнения. Таким образом, в условиях неотложной помощи целесообразно использовать плазму вместо цельной крови в терапии геморрагического шока, а также гиповолемического шока любого другого происхождения.

Иногда плазма крови также недоступна. В этих случаях применяют различные *заменители плазмы*, которые выполняют такие же гемодинамические функции, что и плазма. Одним из них является раствор декстрана.

Раствор декстрана в качестве заменителя плазмы. Основное требование, которое предъявляется раствору, заменяющему плазму, заключается в том, чтобы раствор оставался в кровеносном русле, а не фильтровался через капиллярные поры в интерстициальное пространство. Кроме того, раствор не должен быть токсичным, должен содержать необходимые электролиты, чтобы не нарушать электролитный состав внеклеточной жидкости в организме.

Раствор, заменяющий плазму, должен содержать высокомолекулярные вещества, создающие коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление. Только тогда он будет задерживаться в кровеносном русле надолго. Одним из веществ, отвечающим этим требованиям, является *декстран* (специально разработанный полисахарид, состоящий из молекул глюкозы). Декстран синтезируется бактериями определенного типа. Для его промышленного получения используют метод выращивания бактериальной культуры, причем определенные условия роста бактерий способствуют синтезу декстрана необходимой молекулярной массы. Молекулы декстрана определенного размера не проходят через поры в стенке капилляров, следовательно, могут заменить белки плазмы, создающие коллоидно-осмотическое давление.

Очищенный декстран является настолько малотоксичным веществом, что считается надежным заменителем плазмы для восполнения дефицита жидкости в организме.

Лечение шока симпатомиметиками в одних случаях полезно, в других — нет

Симпатомиметиками называют препараты, которые воспроизводят эффект симпатической стимуляции. К ним относят *норадреналин*, *адреналин*, а также большое количество препаратов пролонгированного действия.

В двух случаях развития шока применение симпатомиметических средств особенно необходимо. Во-первых, при *нейрогенном шоке*, во время которого симпатическая система глубоко угнетена. Введение симпатомиметиков компенсирует снижение активности симпатических нервных центров и может полностью восстановить функции системы кровообращения.

Во-вторых, симпатомиметические средства необходимы для лечения *анафилактического шока*, в развитии которого ведущую роль играет избыток гистамина. Симпатомиметики оказывают сосудосуживающее действие в противоположность сосудорасширяющему действию гистамина. Таким образом, норадреналин и другие симпатомиметики нередко спасают жизнь шоковым больным.

С другой стороны, применение симпатомиметических средств при геморрагическом шоке чаще всего нецелесообразно. Геморрагический шок сопровождается максимальной активацией симпатической нервной системы, а также циркуляцией большого количества адреналина и норадреналина в крови. В этом случае введение симпатомиметических препаратов не дает дополнительного положительного эффекта.

Другие терапевтические приемы

Терапевтический эффект изменения положения тела («голова ниже ног»). Если во время шока давление резко падает, особенно при геморрагическом или нейрогенном шоке, необходимо изменить поло-

жение тела больного таким образом, чтобы голова оказалась ниже ног, по меньшей мере, на 30 см. Это значительно увеличивает венозный возврат крови к сердцу и, следовательно, сердечный выброс. Положение «голова ниже ног» является самым первым и необходимым этапом лечения многих видов шока.

Кислородная терапия. Поскольку главным повреждающим фактором во время шока является слишком низкий уровень снабжения тканей кислородом, во многих случаях благоприятное воздействие на больных оказывает дыхание чистым кислородом.

Однако очень часто положительный эффект кислородной терапии оказывается гораздо меньше ожидаемого, т.к. в большинстве случаев развития шока проблемой является не нарушение оксигенации крови в легких, а нарушение транспорта кислорода кровью уже после оксигенации.

Применение глюкокортикоидов (гормонов коры надпочечников, контролирующих углеводный обмен). Глюкокортикоиды часто назначают больным с тяжелым шоком по следующим причинам: (1) эмпирически показано, что глюкокортикоиды часто увеличивают силу сокращения сердца на поздних стадиях развития шока; (2) глюкокортикоиды стабилизируют состояние лизосом в клетках тканей и таким образом предотвращают выход лизосомальных ферментов в цитоплазму и последующее разрушение ими клеточных структур; (3) глюкокортикоиды поддерживают метаболизм глюкозы в сильно поврежденных клетках тканей.

Остановка кровообращения

Состоянием, напоминающим по всем параметрам циркуляторный шок, является остановка кровообращения, при которой кровоток полностью прекращается. Чаще это происходит во время хирургической операции прямо на операционном столе в результате *остановки сердца* или *фибрилляции желудочков.*

Прервать фибрилляцию желудочков обычно удается с помощью сильного электрошокового воздействия на область сердца (см. главу 13).

Остановка сердца может произойти за счет слишком низкого содержания кислорода в наркотической газовой смеси или из-за токсического действия самих наркотических препаратов. Восстановить нормальный ритм сердечных сокращений удается путем прекращения поступления в организм наркотических средств и немедленного осуществления мероприятий сердечно-легочной реанимации на фоне адекватной вентиляции легких для снабжения организма кислородом.

Влияние остановки кровообращения на головной мозг

Важнейшей проблемой, связанной с остановкой кровообращения, является предотвращение необратимых изменений клеток головного мозга в условиях прекращения кровотока. Известно, что остановка кровообращения на срок свыше 5–8 мин приводит к тяжелым повреждениям мозга у более 50% больных. Остановка кровообращения на срок свыше 10–15 мин практически всегда ведет к необратимому нарушению психических функций человека.

В течение многих лет считалось, что причиной повреждения клеток головного мозга является острая гипоксия, вызванная остановкой кровообращения. Однако экспериментальные исследования показали, что если предупредить тромбообразование, происходящее в сосудистой системе головного мозга, можно предотвратить бóльшую часть быстроразвивающихся разрушений головного мозга во время остановки кровообращения. Например, в экспериментах на животных, выполненных Кроувелл (Crowell), вся кровь была извлечена из сосудистой системы животного сразу после остановки кровообращения, а затем перелита вновь в процессе восстановления кровообращения. При этом внутрисосудистые тромбы образоваться не могли. В этих экспериментах головной мозг находился в условиях прекращения кровотока до 30 мин без последующих стойких нарушений функций ЦНС. Кроме того, введение гепарина или стрептокиназы (препятствующих свертыванию крови) непосредственно перед остановкой кровообращения увеличивало сроки выживания головного мозга в 2–4 раза по сравнению с контрольными животными.

Можно предположить, что тяжелое повреждение головного мозга, вызванное остановкой кровообращения, связано главным образом с внутрисосудистым тромбозом, который приводит к длительной ишемии и в результате — к гибели нервных клеток.

Литература

Annane D., Sebille V., Charpentier C. et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862, 2002.

Burry L.D., Wax R.S. Role of corticosteroids in septic shock. Ann Pharmacother 38:464, 2004.

Creteur J., Vincent J.L. Hemoglobin solutions. Crit Care Med 31 (12 Suppl):S698, 2003.

Crowell J.W., Guyton A.C. Evidence favoring a cardiac mechanism in irreversible hemorrhagic shock. Am J Physiol 201:893, 1961.

Crowell J.W., Smith E.E. Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. Am J Physiol 206:313, 1964.

de Jonge E., Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. Crit Care Med 29:1261, 2001.

Goodnough L.T., Shander A. Evolution in alternatives to blood transfusion. Hematol J 4:87, 2003.

Granger D.N., Stokes K.Y., Shigematsu T. et al. Splanchnic ischaemia-reperfusion injury: mechanistic insights provided by mutant mice. Acta Physiol Scand 173:83, 2001.

Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.G. Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Ledgerwood A.M., Lucas C.E. A review of studies on the effects of hemorrhagic shock and resuscitation on the coagulation profile. J Trauma 54 (5 Suppl):S68, 2003.

Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 348:1546, 2003.

McLean-Tooke A.P., Bethune C.A., Fay A.C., Spickett G.P. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? BMJ 327:1332, 2003.

Proctor K.G. Blood substitutes and experimental models of trauma. J Trauma 54 (5 Suppl):S106, 2003.

Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. The Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345:1368, 2001.

Toh C.H., Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. BMJ 327:974, 2003.

Wernly J.A. Ischemia, reperfusion, and the role of surgery in the treatment of cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction: an interpretative review. J Surg Res 117:6, 2004.

Wilson M., Davis D.P., Coimbra R. Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. J Emerg Med 24:413, 2003.

Жидкие среды организма и выделение

25. Жидкие среды организма: внеклеточная и внутриклеточная жидкости, межклеточная жидкость и отеки

26. Роль почек в образовании мочи: I. Фильтрация в клубочках, почечный кровоток и регуляция этих процессов

27. Роль почек в образовании мочи: II. Преобразование клубочкового фильтрата с помощью почечных канальцев

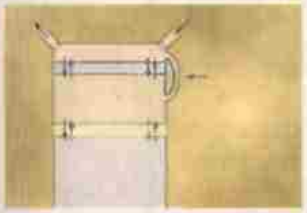
28. Регуляция осмолярности внеклеточной жидкости и содержания натрия

29. Регуляция содержания калия, кальция и фосфатов почками. Включение почечных механизмов в систему регулирования объема циркулирующей крови и внеклеточной жидкости

30. Регуляция кислотно-щелочного равновесия

31. Заболевания почек и мочегонные средства

Жидкие среды организма: внеклеточная и внутриклеточная жидкости, межклеточная жидкость и отеки



Поддержание относительного постоянства объема и состава жидких сред организма крайне важно для гомеостаза (см. главу 1). Одной из важных общих проблем клинической медицины являются нарушения, возникающие в системах, которые обеспечивают постоянство жидких сред. В этой и следующих главах, посвященных выделению, обсуждаются регуляция поддержания объема жидких сред и ее состава, кислотно-щелочное равновесие, регуляция обмена между внутри- и внеклеточной жидкостями.

Поступление и выделение жидкости организмом в норме уравновешены

Сохранение относительного постоянства жидких сред организма, несмотря на постоянный обмен жидкости и растворенных в ней веществ между организмом и внешней средой, а также внутри организма, является поразительным фактом. Значительные изменения потребления жидкости в точности соответствуют ее выделению, предотвращая таким образом изменение объемов жидких сред организма.

Суточное потребление жидкости

Вода поступает в организм из двух основных источников: (1) через пищеварительный тракт с жидкой пищей или выпитой жидкостью (приблизительно 2100 мл/сут); (2) образуется в результате окисления углеводов (200 мл/сут). Таким образом, поступление воды в сумме составляет около 2300 мл/сут (табл. 25–1). Это значение, однако, может значительно различаться у разных лиц и даже у одного человека в зависимости от климата, образа жизни, уровня физической активности.

Суточное выделение жидкости организмом

Незаметная потеря воды. Точная регуляция выделения воды в некоторых процессах невозможна. Например, общее количество влаги, испарившейся с помощью воздухоносных путей, а также в результате диффузии через кожу, в норме составляет 700 мл/сут. Данный процесс происходит постоянно. Вследствие невозможности его осознанного контроля он получил наименование *незаметной потери воды*.

Незаметная потеря воды через кожу не зависит от потоотделения и встречается даже у людей с врожденным отсутствием потовых желез, составляя 300–400 мл/сут. Благодаря наличию барьера из ороговевшего слоя эпидермиса, насыщенного холестеролом, величина потерь воды путем диффузии сведена к минимуму. Потеря этого слоя кожи, на-

Табл. 25–1

Суточное поступление и выделение жидкости (мл/сут)

	Корма	Продолжительная тяжелая физическая нагрузка
Поступление жидкости		
с пищей	2100	?
в результате обменных процессов	200	200
ОБЩЕЕ ПОСТУПЛЕНИЕ	2300	?
Выделение жидкости		
незаметная потеря через кожу	350	350
незаметная потеря при дыхании	350	650
с потом	100	5000
с фекалиями	100	100
с мочой	1400	500
ОБЩЕЕ ВЫДЕЛЕНИЕ	2300	6600

пример при обширных ожогах, приводит к возрастанию испарения в 10 раз и составляет уже 3–5 л/сут. По этой причине для компенсации потерь влаги обожженным больным необходимо, как правило внутривенно, вводить большие объемы жидкости.

Незаметная потеря воды с дыханием составляет в среднем 300–400 мл/сут. Поскольку воздух, попадая в дыхательные пути, увлажняется, давление паров воды в нем перед выдохом составляет 47 мм рт. ст. Вода постоянно покидает организм через легкие при дыхании, т.к. парциальное давление паров воды во вдыхаемом воздухе обычно меньше 47 мм рт. ст. В холодную погоду давление паров воды в атмосферном воздухе равно примерно нулю, что приводит к еще бóльшим потерям. Это объясняет ощущение сухости, которое возникает в дыхательных путях на холоде.

Потеря жидкости с потоотделением. Количество воды, теряемой в результате потоотделения, подвержено значительным изменениям и зависит от физической активности человека и температуры окружающей среды. Количество пота в норме составляет 100 мл/сут, однако в очень жаркую погоду и при высокой физической нагрузке оно порой возрастает до 1–2 л/ч. Если поступление воды в организм не возрастет благодаря действию механизма жажды (см. главу 29), такое потоотделение быстро приведет к истощению запасов жидкости.

Выделение жидкости с фекалиями. С калом теряется незначительное количество воды — около 100 мл/сут. У больных при тяжелой диарее потеря воды может возрастать до нескольких литров, поэтому при отсутствии лечения продолжительная диарея в течение нескольких дней приводит к угрожающему жизни состоянию.

Выведение жидкости почками. Оставшаяся часть теряемой жидкости приходится на мочу, выделяемую почками. Регуляция процесса выделения осуществляется посредством множества механизмов. Скорость, с которой почки выводят воду и большинство электролитов, действительно является важнейшим показателем водно-солевого равновесия. Например, объем мочи у человека в состоянии обезвоживания может составлять менее 0,5 л/сут, при избыточном потреблении жидкости — более 20 л/сут.

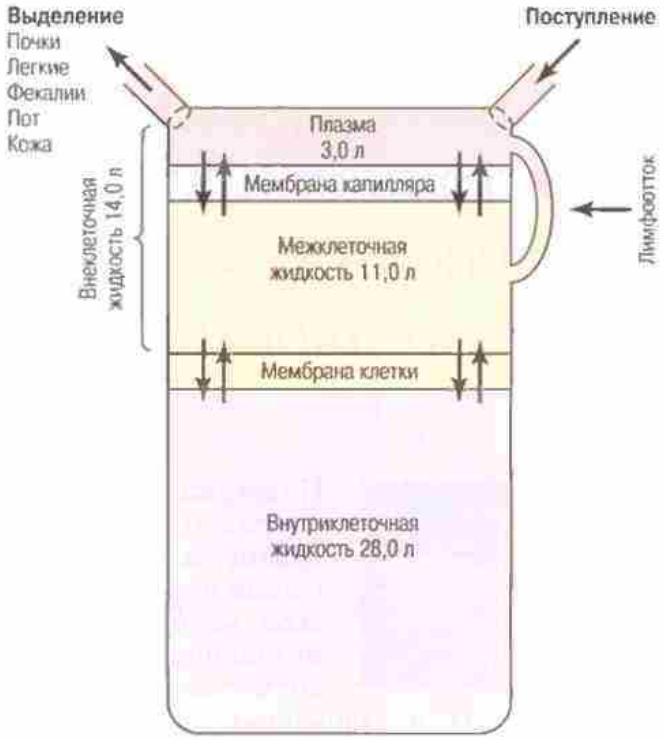


Рис. 25–1

Сводная схема основных составных частей жидких сред организма и разделяющих их мембран. Значения приведены для человека массой 70 кг

Для большинства электролитов, таких как хлориды натрия и калия, характерно относительное непостоянство поступления. Так, в некоторых случаях поступление натрия в организм может быть менее 20 мэкв/сут, тогда как в других случаях оно может составлять 300–500 мэкв/сут. Почки приспосабливают выведение воды и электролитов в строгом соответствии с их поступлением, а также компенсируют чрезмерные потери, возникающие при патологических состояниях. Механизмы, благодаря которым почки выполняют эти особые задачи, обсуждаются в главах 26–30.

Распределение жидких сред организма

Всю жидкость в организме в основном подразделяют на *внеклеточную* и *внутриклеточную* (рис. 25.1); внеклеточную жидкость — на *тканевую* (*межклеточную*) *жидкость* и *плазму крови*.

К особому типу внеклеточной жидкости обычно относят и еще одну небольшую часть, называемую *трансцеллюлярной жидкостью*, несмотря на то, что в некоторых случаях она значительно отличается по составу от межклеточной жидкости или плазмы. Общее содержание ее в организме составляет около 1–2 л, она представлена синовиальной, перитонеальной, перикардиальной, внутриглазной и цереброспинальной жидкостями.

У взрослого человека массой 70 кг жидкость в среднем составляет 60% массы тела, т.е. около 42 л. В зависимости от возраста, пола и степени ожирения это процентное соотношение может меняться. С возрастом, отчасти из-за того, что процентная доля жировой ткани увеличивается, количество жидкости в организме постепенно снижается. Поскольку женский организм в норме содержит больше жировой ткани, чем мужской, то общее количество жидкости по отношению к массе тела у женщин меньше, чем у мужчин. Таким образом, средние показатели содержания жидкости в различных средах организма имеют множество вариантов, зависящих от возраста, пола и относительного содержания жировой ткани.

Внутриклеточная жидкость

Около 28 л жидкости из 42 л (приблизительно 40% массы тела) находится внутри 75×10^{12} клеток организма. Эту жидкость называют *внутриклеточной*.

Жидкость внутри каждой клетки представляет собой особую смесь различных компонентов, однако ее содержание во всех клетках одинаково. Более того, состав внутриклеточной жидкости у различных живых существ сходен, начиная от самых примитивных микроорганизмов и заканчивая человеком. По этой причине жидкость внутри различных клеток рассматривают как отдельную жидкую среду.

Внеклеточная жидкость

Вся жидкость, которая находится вне клетки, носит название *внеклеточной жидкости*. В совокупности она составляет около 20% массы тела, что в норме у человека массой 70 кг составляет около 14 л. Более 3/4 внеклеточной жидкости представлено *межклеточной жидкостью*, и почти 1/4 объема (около 3 л) — *плазмой*. Плазма — жидкая часть крови, лишенная форменных элементов. Она участвует в постоянном обмене веществ с межклеточной жидкостью через поры мембран капилляров. Поры высокопроницаемы практически для любых растворенных веществ, за исключением белков, поэтому состав внеклеточной жидкости вследствие ее постоянного перемешивания практически одинаков. Главное отличие состоит в содержании белка, наибольшая концентрация которого отмечается в плазме.

Объем крови

Кровь содержит жидкие среды: внеклеточную жидкость (плазму) и внутриклеточную жидкость (внутри эритроцитов). Поскольку кровь находится в собственном резервуаре — сосудистой системе, ее рассматривают как отдельную среду организма. Объем крови особенно важен для регуляции гемодинамических показателей.

Общий объем крови в организме в среднем составляет 7% массы тела взрослых (около 5 л). Приблизительно 60% объема крови представлено плазмой, 40% составляют эритроциты, хотя у разных лиц в зависимости от пола, веса и других факторов эти значения немного отличаются.

Гематокрит (объем «упакованных» эритроцитов). Гематокритом называют часть объема крови, состоящую из плотного осадка эритроцитов, который образовался в результате центрифугирования в специальном «гематокритном капилляре». Истинное значение гематокрита составит 96% измеренного, поскольку «упаковать» эритроциты отдельно невозможно: в пространстве между клетками остается около 3–4% плазмы.

У мужчин показатель гематокрита составляет 0,40, у женщин — 0,36. При *тяжелой анемии* гематокрит может снижаться до уровня, едва совместимого с жизнью — 0,1. Напротив, при некоторых состояниях, связанных с избыточным образованием эритроцитов (*полицитемии*), гематокрит возрастает до 0,65.

Состав внутри- и внеклеточной жидкостей

Сравнение состава внутриклеточной жидкости с внеклеточной, состоящей из плазмы и межклеточной жидкости, приведено на рис. 25–2, 25–3 и в табл. 25–2.

Ионный состав плазмы и межклеточной жидкости одинаков

Поскольку плазма и межклеточная жидкость разделены высокопроницаемой мембраной капилляров, ионный состав этих жидкостей почти одинаков. Наиболее важное различие между этими жидкими средами заключается в более высокой концентрации белка в плазме. Вследствие низкой проницаемости капилляров в межклеточное пространство большинства тканей проникает лишь небольшое количество белка.

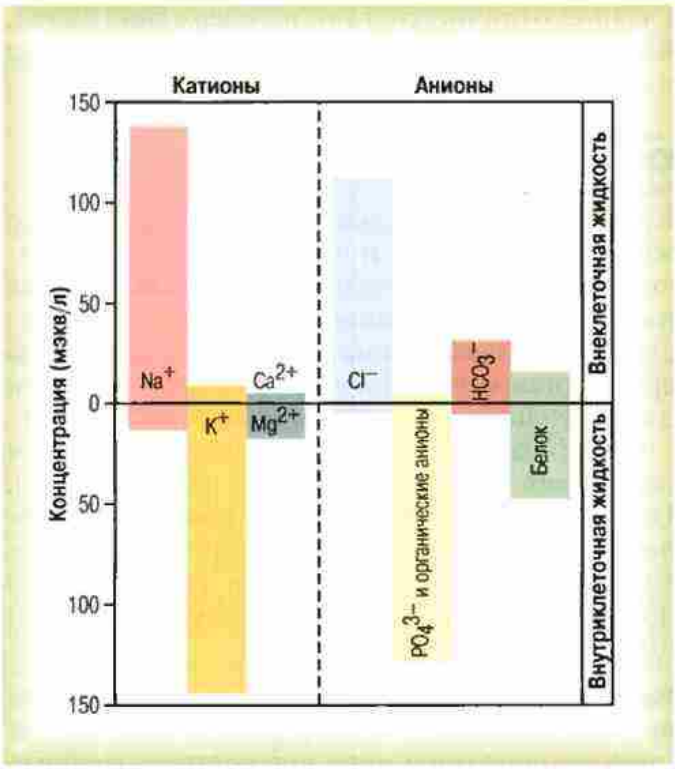


Рис. 25–2

Основные катионы и анионы внутри- и внеклеточной жидкостей. Концентрации ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} на схеме представлены в виде суммы. На рисунке приведено общее содержание свободных и связанных ионов

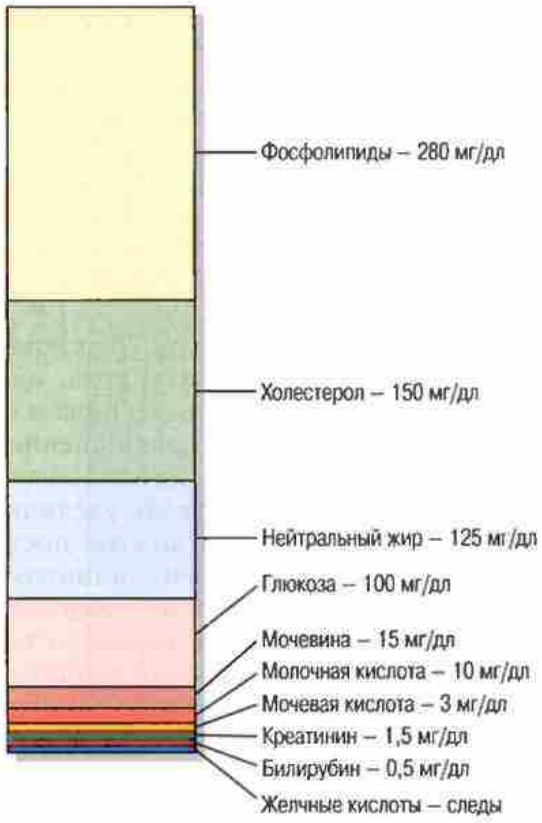


Рис. 25–3

Неэлектролиты плазмы

Табл. 25–2

Осмолярность веществ внутри- и межклеточной жидкостей

	Плазма (мосм/л H_2O)	Межклеточная жидкость (мосм/л H_2O)	Внутриклеточная жидкость (мосм/л H_2O)
Na^+	142	139	14
K^+	4,2	4,0	140
Ca^{2+}	1,3	1,2	0
Mg^{2+}	0,8	0,7	20
Cl^-	108	108	4
HCO_3^-	24	28,3	10
HPO_4^{2-}, $H_2PO_4^-$	2	2	11
SO_4^-	0,5	0,5	1
Креатинфосфат			45
Карнозин			14
Аминокислоты	2	2	8
Креатин	0,2	0,2	9
Лактат	1,2	1,2	1,5
Аденозинтрифосфат			5
Гексозомонофосфат			3,7
Глюкоза	5,6	5,6	
Белок	1,2	0,2	4
Мочевина	4	4	4
Прочие	4,8	3,9	10
Суммарная осмолярность (мосм/л)	301,8	300,8	301,2
Скорригированное значение осмолярности (мосм/л)	282,0	281,0	281,0
Суммарное осмотическое давление при 37°С (мм рт. ст.)	5443	5423	5423

Концентрация положительно заряженных ионов (катионов) в плазме немного выше (примерно на 2%) по сравнению с межклеточной жидкостью, что обусловлено *эффектом Доннана.* Белки плазмы в сумме заряжены отрицательно, следовательно, они способствуют присоединению катионов, таких как ионы Na^+ и K^+, удерживая их в плазме в несколько большем количестве. Напротив, в межклеточной жидкости отрицательно заряженные ионы (анионы) присутствуют в слегка повышенной по сравнению с плазмой концентрации, т.к. отрицательный заряд белков плазмы отталкивает анионы. На практике, однако, принято считать, что концентрации ионов в межклеточной жидкости и плазме одинаковы.

Возвращаясь к рис. 25–2, можно видеть, что внеклеточная жидкость содержит большое количество ионов Na^+ и Cl^- и достаточно высокое число бикарбонатов; содержание же калия, кальция, магния, фосфатов и ионов органических кислот в ней незначительно.

Состав внеклеточной жидкости тщательно регулируется с помощью различных механизмов, в особенности почечных, которые будут рассмотрены далее. Благодаря этим механизмам клетки постоянно находятся в среде с концентрацией электролитов и питательных веществ, необходимой для жизнедеятельности.

Основные компоненты внутриклеточной жидкости

Внутриклеточная жидкость отделена от внеклеточной цитоплазматической мембраной, высокопроницаемой для воды и практически непроницаемой для большинства электролитов. Внутриклеточная жидкость в отличие от внеклеточной содержит лишь небольшое количество ионов натрия и хлора, а ионы кальция в ней практически отсутствуют. Внутри клетки, напротив, содержится очень большое количество ионов калия, а также умеренное число ионов магния и сульфатов; концентрация всех перечисленных веществ вне клетки низка. Кроме того, в клетках содержится большое количество белка, в 4 раза превышающее его содержание в плазме.

Измерение объемов жидких сред организма на основе принципа разведения индикатора

Объем жидкой среды можно рассчитать, помещая в нее вещество-индикатор. Позволив индикатору равномерно распределиться во всем объеме жидкости, устанавливают степень изменения его концентрации в растворе. На рис. 25–4 показано, как объем жидкой среды измеряют с помощью метода разведения индикатора, основанного на законе сохранения массы. Согласно данному закону, общее количество вещества после перемешивания в жидкой среде будет равно массе вещества, введенной в данный объем.

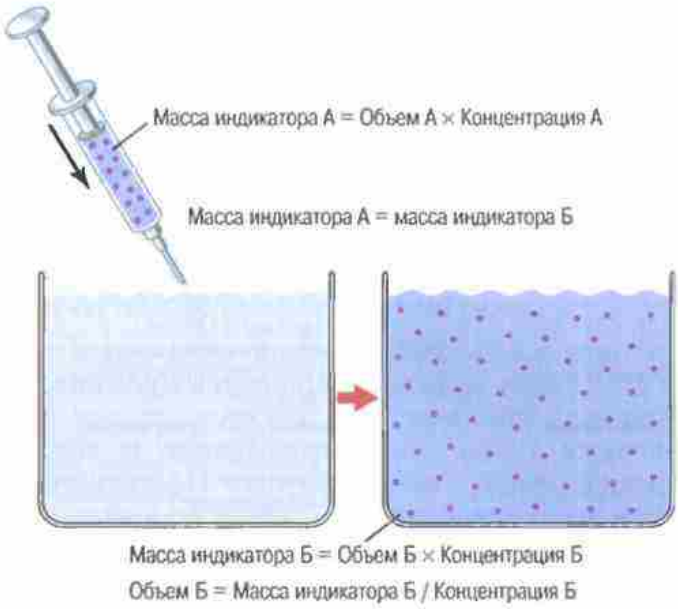


Рис. 25–4

Метод разведения индикатора для измерения объемов жидкости

На рис. 25–4 показано, как к емкости, содержащей неизвестный объем жидкости, с помощью шприца добавляют небольшое количество красителя или другого индикатора. Веществу дают возможность равномерно распределиться в жидкости, пока в любой точке объема его концентрация не станет одинаковой. Затем в образце отобранной жидкости измеряют концентрацию индикатора в растворе с помощью химического, фотоэлектроколориметрического или иного метода. Если утечки индикаторного вещества из данного объема не происходит, то его общее количество (объем Б × концентрация Б) будет равна количеству вещества, введенного шприцем (объем А × концентрация А). Простое преобразование этого уравнения позволяет рассчитать неизвестный объем Б по формуле:

$$\text{Объем Б} = \frac{\text{Объем А} \times \text{Концентрация А}}{\text{Концентрация Б}}.$$

Таким образом, для расчета необходимо знать два параметра: (1) общее количество вещества, введенного в объем жидкости (в числителе); (2) концентрацию индикаторного вещества в жидкости после перемешивания (в знаменателе). Например, если 1 мл индикатора в концентрации 10 мг/мл ввели в емкость Б и после его разведения концентрация в каждом миллилитре

Табл. 25–3

Измерение объемов жидких сред организма[1]

Объемы	Вещества-индикаторы
Общее содержание воды в организме	$^{3}H_2O$, $^{2}H_2O$, антипирин
Внеклеточная жидкость	^{22}Na, ^{125}I-иоталамат, тиосульфат, инулин
Внутриклеточная жидкость	Рассчитывается по формуле: Общее содержание воды в организме – Объем внеклеточной жидкости
Объем плазмы	^{125}I-альбумин, синька Эванса (Т-1824)
Объем крови	Меченные ^{51}Cr эритроциты, или по формуле: Объем крови = Объем плазмы / (1 – гематокрит)
Межклеточная жидкость	Рассчитывается по формуле: Объем внеклеточной жидкости – Объем плазмы

[1] Guyton A.C., Hall J.E. Human Physiology and Mechanisms of Disease 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997.

раствора составит 0,01 мг/мл, то неизвестный объем будет равен:

$$\text{Объем Б} = \frac{1\ \text{мл} \times 10\ \text{мг/мл}}{0{,}01\ \text{мг/мл}} = 1000\ \text{мл}.$$

Данный метод можно применять для измерения объема практически любой жидкой среды организма, если при этом соблюдаются следующие условия: (1) индикатор распределяется во всем объеме жидкости; (2) индикатор находится только в той среде, где измеряют его концентрацию; (3) индикатор не метаболизируется и не выводится из организма. Требованиям, необходимым для измерения объемов жидких сред организма, удовлетворяют несколько таких веществ.

Определение объемов отдельных жидких сред организма

Измерение общего содержания воды в организме. Для определения общего содержания воды в организме могут использоваться молекулы, меченные тритием ($^{3}H_2O$), или тяжелая вода, в состав которой входит дейтерий ($^{2}H_2O$). Молекулы воды, помеченные этими изотопами, в течение нескольких часов после введения в кровь равномерно распределяются в жидких средах, поэтому для измерения общего содержания воды в организме можно применять метод разведения (табл. 25–3).

Другим веществом, используемым с этой целью, является *антипирин*, который обладает высокой растворимостью в жирах. Благодаря этому свойству он способен быстро проникать через клеточные мембраны, равномерно распределяясь между внутри- и внеклеточной жидкостями.

Измерение объема внеклеточной жидкости. Оценить объем внеклеточной жидкости можно с помощью любого вещества, которое распределяется в плазме и межклеточной жидкости и не способно легко проникать через клеточную мембрану. К таким веществам относят: радиоактивный натрий, радиоактивный иоталамат, тиосульфат-ион и инулин. В течение 30–60 мин после введения в кровь любого из этих веществ оно практически равномерно распределяется в объеме внеклеточной жидкости. Однако некоторые вещества, такие как радиоактивный натрий, способны в небольшом количестве диффундировать в клетку, поэтому часто вместо термина *«истинный объем внеклеточной жидкости»* говорят об измерении *натриевого пространства* или *инулинового пространства* организма.

Расчет объема внутриклеточной жидкости. Напрямую измерить этот объем невозможно, однако его можно рассчитать по формуле:

Объем внутриклеточной жидкости = = Общее содержание воды в организме – – Объем внеклеточной жидкости.

Измерение объема плазмы. Для измерения объема плазмы необходимо использовать вещество, которое, находясь в просвете кровеносных сосудов, не способно легко проникать через мембрану капилляра. Одним из часто используемых веществ для измерения объема плазмы служит альбумин плазмы, меченный радиоактивным йодом (^{125}I-альбумин). Для измерения объема плазмы используют также вещество, активно связывающееся с белками плазмы: *метиленовый синий*, или *синька Эванса* (Т-1824).

Расчет объема межклеточной жидкости. Объем межклеточной жидкости напрямую определить невозможно, однако его можно рассчитать по формуле:

Объем межклеточной жидкости = Объем внеклеточной жидкости – Объем плазмы.

Измерение объема крови. Если объем плазмы измерен одним из методов, изложенных ранее, объем крови можно определить, если известно значение *гематокрита* (части объема крови, представленной эритроцитами). Для расчета используют формулу:

$$\text{Общий объем крови} = \frac{\text{Объем плазмы}}{1 - \text{Гематокрит}}.$$

Например, если объем плазмы равен 3 л, гематокрит — 0,4, общий объем крови будет равен:

$$\frac{3\ \text{л}}{1-0{,}4} = 5\ \text{л}.$$

Другой способ измерения объема крови состоит во введении в кровоток эритроцитов, меченных изотопами. После перемешивания определяют радиоактивность забранного образца и общий объем крови, основываясь на принципе разведения. Часто используемой для этих целей радиоактивной меткой служит изотоп хрома (^{51}Cr), поскольку он прочно связывается с эритроцитами.

Регуляция обмена жидкости и осмотического равновесия между внутри- и внеклеточной жидкостями

Поддержание адекватного объема одной или обеих (внутри- и внеклеточной) жидких сред организма является частой проблемой при лечении тяжелобольных. Распределение внеклеточной жидкости между плазмой и межклеточным пространством в основном зависит от уравновешивания сил гидростатического и коллоидно-осмотического давления, которые действуют на мембрану капилляров (см. главу 16).

Распределение жидкости между внутри- и внеклеточной средами в основном определяется осмотическими силами мелких молекул растворенных веществ, преимущественно натрия, хлора и других электролитов, действующих по разные стороны мембраны. Причина этого распределения обусловлена свойствами мембран, проницаемость которых для воды высока, а для ионов даже очень небольшого диаметра, таких как натрий и хлор, практически равна нулю. Следовательно, вода быстро проникает через мембрану, а внутриклеточная жидкость, тем не менее, остается изотоничной по отношению к внеклеточной.

В следующем разделе рассмотрим взаимосвязь между внутри- и внеклеточной жидкостями и причины осмотического характера, способные влиять на перенос жидкости между этими средами.

Теоретические основы осмоса и осмотического давления

Основы осмоса и осмотического давления изложены в главе 4. В этом разделе мы рассмотрим только наиболее важные теоретические положения, касающиеся регуляции объемов жидкости.

Осмос — процесс диффузии воды через полупроницаемую мембрану. Он происходит из области с высокой концентрацией воды в область с ее низкой концентрацией. Растворение вещества в воде приводит к снижению концентрации воды в данном растворе. Следовательно, чем больше концентрация вещества в растворе, тем ниже в нем содержание воды. Кроме того, вода диффундирует из области с низкой концентрацией вещества (высоким содержанием воды) в область с высокой концентрацией вещества (низким содержанием воды).

Поскольку проницаемость мембраны клеток избирательна (она относительно низка для большинства растворенных веществ, но высока для воды), то при повышении концентрации вещества с одной стороны мембраны вода проникает в эту область путем диффузии. Если растворенное вещество, такое как NaCl, добавить во внеклеточную жидкость, вода будет быстро выходить из клетки до тех пор, пока концентрации молекул воды по обе стороны мембраны не уравняются. Если, напротив, концентрация NaCl во внеклеточной жидкости снизится, вода из внеклеточной жидкости устремится в клетки. Интенсивность, с которой вода диффундирует в клетку, называют *осмотической силой.*

Соотношение молей и осмолей. Поскольку концентрация воды в растворе зависит от количества в нем частиц вещества, под термином «концентрация вещества» (независимо от его химического состава) понимают общее число частиц вещества в растворе. Это число измеряют в *осмолях.* Один осмоль (осм) соответствует одному молю (1 моль, $6{,}02\times10^{23}$) частиц растворенного вещества. Следовательно, каждый литр раствора, содержащий 1 моль глюкозы, соответствует концентрации 1 осм/л. Если молекула диссоциирует на 2 иона, т.е. возникают две частицы (например, NaCl распадается на ионы Na^+ и Cl^-), то одномолярный раствор (1 моль/л) будет иметь осмолярность 2 осм/л. Аналогично раствор, содержащий 1 моль вещества, которое диссоциирует на 3 иона, например сульфат натрия Na_2SO_4, будет содержать 3 осм/л. Поэтому термин «осмоль» определяют, ориентируясь не на молярную концентрацию вещества, а на число растворенных частиц.

В целом осмоль — слишком большая величина, чтобы использовать ее в качестве единицы измерения осмотической активности жидких сред организма. Обычно используют 1/1000 осмоли — *миллиосмоль* (мосм).

Осмоляльность и осмолярность. *Осмоляльностью* называют осмоляльную концентрацию вещества в растворе, которая выражается в количестве *осмолей на килограмм растворителя.* Когда же речь идет о *количестве осмолей в литре раствора,* эту концентрацию называют *осмолярностью.* Для сильно разведенных растворов, которыми являются жидкие среды организма, справедливо использовать оба термина, т.к. разница значений невелика. Во многих случаях сведения о жидких средах организма легче выражать в литрах, чем в килограммах, поэтому в большинстве расчетов, используемых в клинике, а также в следующих главах, за основу принята не осмоляльность, а осмолярность.

Осмотическое давление. Осмос молекул воды через избирательно проницаемую мембрану может быть уравновешен силой, приложенной в направлении, обратном осмосу. Величину давления, необходимую для прекращения осмоса, называют *осмотическим давлением.* Таким образом, осмотическое давление является непрямой

характеристикой содержания воды и концентрации веществ в растворе. Чем оно выше, тем меньше в растворе содержание воды и выше концентрация растворенного вещества.

Соотношение между осмотическим давлением и осмолярностью. Осмотическое давление раствора прямо пропорционально концентрации растворенных в нем частиц. Это справедливо для растворенных веществ как с большим, так и малым размером молекул. Например, одна молекула альбумина с молекулярной массой 70000 создает такой же осмотический эффект, как одна молекула глюкозы, молекулярная масса которой равна 180. Одна молекула NaCl, однако, обладает двумя осмотически активными частицами: ионами Na^+ и Cl^-, осмотический эффект которых (по сравнению с альбумином или глюкозой) в 2 раза выше, поэтому осмотическое давление раствора пропорционально его осмолярности — мере концентрации растворенных частиц.

В соответствии с правилом Вант–Гоффа осмотическое давление (π) можно рассчитать по формуле:

$$\pi = CRT,$$

где C — концентрация растворенного вещества в осмолях на литр, R — универсальная газовая постоянная и T — температура в градусах по Кельвину (273° + температура по Цельсию). Если π выражается в общепринятых для биологических жидкостей единицах — миллиметрах ртутного столба, T соответствует нормальной температуре тела (273° + 37° = 310° по Кельвину), рассчитанное значение π для раствора 1 осм/л составит 19300 мм рт. ст. Это значит, что для концентрации 1 мосм/л π равно 19,3 мм рт. ст. Таким образом, каждый миллиосмоль трансмембранного градиента концентрации создает осмотическое давление 19,3 мм рт. ст.

Расчет осмолярности и осмотического давления раствора. Предполагая, что мембрана непроницаема для растворенного вещества, можно рассчитать возможное осмотическое давление раствора, используя правило Вант–Гоффа. Например, осмотическое давление 0,9% раствора NaCl рассчитывают следующим образом: 0,9% означает, что 100 мл раствора содержит 0,9 г NaCl, или 9 г/л. Поскольку молекулярная масса NaCl составляет 58,5 г/моль, молярность раствора составит: 9 г/л разделить на 58,5 г/моль, или 0,154 моль/л. Поскольку каждая молекула NaCl эквивалентна 2 осмолям, осмолярность раствора составит: 0,154×2, или 308 мосм/л. Следовательно, осмолярность раствора равна 308 мосм/л. Возможное осмотическое давление раствора составит: 308 мосм/л × 19,3 мм рт. ст., или 5944 мм рт. ст.

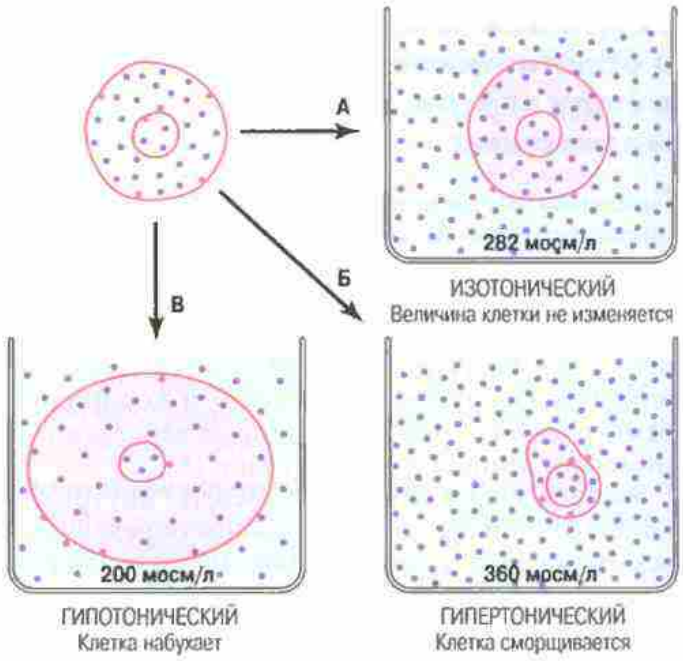


Рис. 25–5

Влияние изотонического (**А**), гипертонического (**Б**), гипотонического (**В**) растворов на объем клеток

Данный расчет является приблизительным, поскольку в растворе вследствие сил межионного взаимодействия между ионами Na^+ и Cl^- нет полной независимости. Теоретически рассчитанное с помощью правила Вант–Гоффа значение следует скорректировать с учетом поправки, носящей название *осмотического коэффициента*. Для NaCl он равен 0,93. Следовательно, реальное значение осмолярности 0,9% раствора NaCl составит 308×0,93, или 286 мосм/л. На практике при определении осмолярности и осмотического давления растворов, используемых для инфузий, поправкой на осмотический коэффициент иногда пренебрегают.

Осмолярность жидких сред организма. Возвращаясь к табл. 25–2, обратим внимание на приблизительные значения осмолярности различных веществ, растворенных в плазме, межклеточной и внутриклеточной жидкостях. Отметим, что около 80% всей осмолярности межклеточной жидкости обусловлены ионами Na^+ и Cl^-, тогда как во внутриклеточной жидкости почти половина осмолярности создается ионами K^+, а оставшаяся часть распределена между ионами других веществ.

Как видно из табл. 25–2, суммарная осмолярность каждой из трех основных жидкостей организма составляет около 300 мосм/л. По сравнению с межклеточной и внутриклеточной жидкостями осмолярность плазмы на 1 мосм/л выше. Это небольшое различие обусловлено белками, которые поддерживают в просвете

капилляров более высокое давление (выше на 20 мм рт. ст.), чем в окружающей межклеточной жидкости (см. главу 16).

Скорригированное значение осмолярности жидких сред организма. В нижней строке табл. 25–2 приведено *скорригированное значение осмолярности* плазмы, межклеточной и внутриклеточной жидкостей. Причиной введения поправок являются силы притяжения и отталкивания между ионами или молекулами в растворе, которые вызывают, соответственно, небольшое увеличение или небольшое снижение осмотической «активности» растворенного вещества.

Суммарное осмотическое давление жидких сред организма. В табл. 25–2 также приведены суммарные значения осмотического давления различных жидкостей, измеренные по разные стороны мембраны, при этом одна ее сторона погружалась в дистиллированную воду. Отметим, что суммарное давление в плазме равно произведению скорригированной осмолярности плазмы (282 мосм/л) на коэффициент 19,3. В итоге получим 5443 мм рт. ст.

Поддержание осмотического равновесия между внутри- и внеклеточной жидкостями

Высокое осмотическое давление по обе стороны клеточной мембраны может возникать при относительно небольших изменениях концентрации растворенных веществ во внеклеточной жидкости. На каждый миллиосмоль разности концентраций непроникающих веществ (для которых мембрана непроницаема) приходится, как изложено ранее, осмотическое давление 19,3 мм рт. ст. Если клеточная мембрана покрыта водой и осмолярность внутри клетки составляет 282 мосм/л, то предполагаемое значение осмотического давления может быть более 5400 мм рт. ст. Данный пример иллюстрирует степень величины сил, способных перемещать воду через мембрану, если между внутри- и внеклеточной жидкостями не установлено осмотическое равновесие. В результате действия этих сил относительно небольшие изменения концентрации веществ, не проникающих в клетку, способны существенно менять объем клеток.

Изо-, гипо- и гипертонические растворы. Влияние растворов, содержащих различную концентрацию непроникающих веществ, на объем клетки показано на рис. 25–5. Если поместить клетку в такую жидкость с осмолярностью 282 мосм/л, клетка не будет ни сморщиваться, ни набухать, поскольку содержание воды по обе стороны клеточной мембраны одинаково, а растворенные вещества не способны входить или выходить из клетки. Раствор, в котором не происходит изменение объема клетки, называют *изотоническим*. Это, например, крайне важный для клиники 0,9% раствор NaCl. Вводить его в кровь можно без опасения нарушить равновесие между внутри- и внеклеточной жидкостями.

Если клетку поместить в раствор непроникающих веществ с концентрацией ниже 282 мосм/л, т.е. в *гипотонический* раствор, вода с помощью диффузии будет входить в клетку и вызывать ее набухание. Движение воды будет происходить до тех пор, пока осмолярность по обе стороны мембраны не станет одинаковой. Растворы NaCl, концентрация которых ниже 0,9%, относят к гипотоническим, они вызывают набухание клеток.

Помещение клетки в раствор с высокой концентрацией непроникающего вещества, т.е. в *гипертонический раствор*, приведет к движению воды из клетки наружу, таким образом концентрируя внутриклеточную и разбавляя внеклеточную жидкости. В данном случае клетка будет сморщиваться до тех пор, пока концентрации не выровняются. Растворы NaCl с концентрацией выше 0,9% являются гипертоническими.

Изо-, гипер- и гипоосмолярные растворы. Термины *«изотонический»*, *«гипотонический»*, *«гипертонический»* показывают, что будет происходить с клетками при погружении в эти растворы. Тоничность растворов зависит от концентрации веществ, для которых мембрана непроницаема. Некоторые растворенные вещества, однако, способны проникать через мембрану. Вне зависимости от того, способно ли вещество проникать через клеточную мембрану, растворы с такой же осмолярностью, как и цитоплазма клетки, называют *изоосмолярными*.

Термины *«гиперосмолярный»* и *«гипоосмолярный»* относят к растворам, осмолярность которых без оценки проницаемости наружной мембраны клетки соответственно выше или ниже осмолярности обычной внеклеточной жидкости. К временному изменению равновесия между внутри- и внеклеточной жидкостями способны вещества с высокой проницаемостью, например мочевина. Однако с течением времени равновесие восстанавливается, практически не влияя на гомеостаз.

Быстрое достижение равновесия между внутри- и внеклеточной жидкостями. Перенос жидкости через мембрану происходит настолько быстро, что различия в осмолярности между этими двумя средами исчезают в течение нескольких секунд или, самое большее, нескольких минут. Быстрое перемещение воды через мембрану не означает скорого наступления полного равновесия между внутри- и внеклеточной жидкостями в организме. Это можно объяснить тем, что обычным путем поступления жидкости в организм является

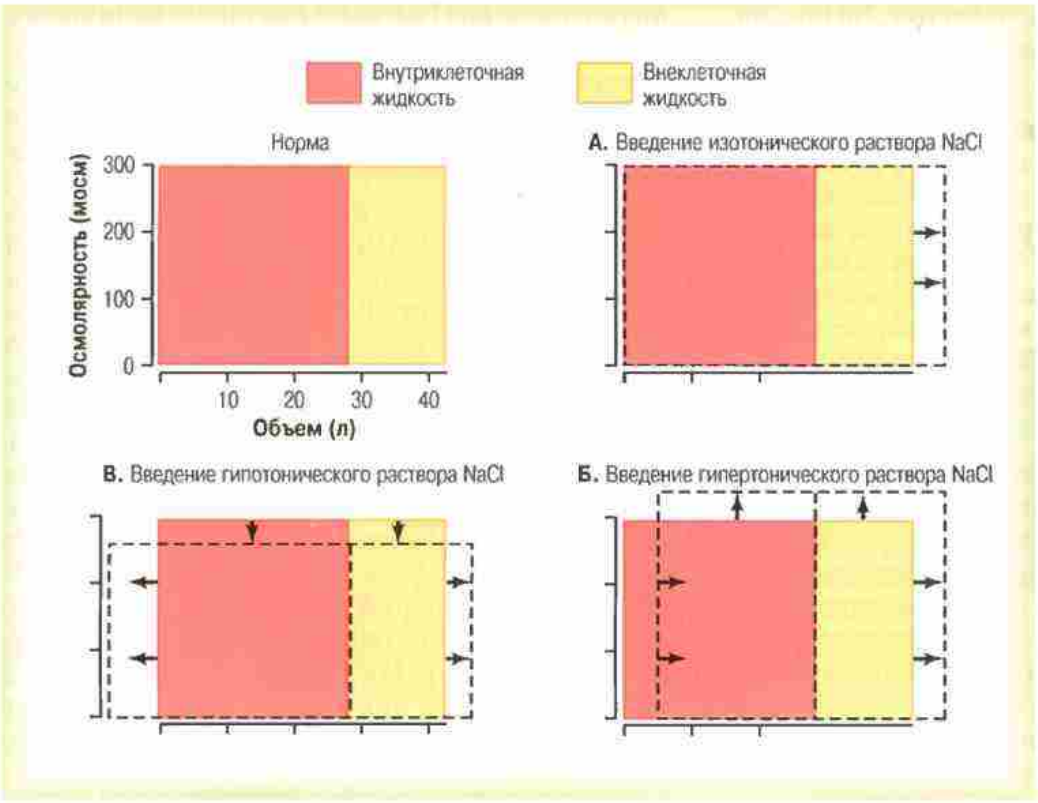


Рис. 25–6

Результат введения изо-, гипер- и гипотонических растворов во внеклеточную жидкость после установления осмотического равновесия. Нормальное состояние обозначено закрашенными прямоугольниками, отклонения от нормы – прямоугольниками, ограниченными прерывистыми линиями. По оси абсцисс на всех диаграммах обозначен объем жидких сред, по оси ординат – значения осмолярности

всасывание в полости желудочно-кишечного тракта, где она должна быть перенесена кровью ко всем тканям перед установлением осмотического равновесия, которое наступает лишь примерно через 30 мин после приема жидкости.

Объем и осмолярность внутри- и внеклеточной жидкостей при патологии

Обильное питье, обезвоживание, внутривенные инфузии различных растворов, потеря большого количества жидкости через желудочно-кишечный тракт, а также чрезмерное потоотделение и мочевыделение являются факторами, вызывающими значительные изменения объемов внутри- и внеклеточной жидкостей в организме.

Определить характер изменений объемов жидких сред и назначить соответствующее лечение можно с учетом следующих основных положений.

1. *Перемещение воды через мембрану происходит очень быстро*, поэтому осмолярность внутри- и внеклеточной жидкостей остается практически одинаковой, за исключением нескольких минут, когда изменения происходили в одной из жидких сред организма.
2. *Клеточные мембраны почти непроницаемы для множества растворенных веществ*, следовательно, абсолютное содержание осмолей вещества в жидких средах в целом остается неизменным, за исключением случаев, когда из-за добавления или потери растворенных веществ меняется состав внеклеточной жидкости.

Механизм различных нарушений объемов и осмолярности жидких сред организма необходимо рассматривать, учитывая эти основные положения.

Результаты введения во внеклеточную жидкость различных растворов хлорида натрия

Добавление *изотонического* раствора NaCl к внеклеточной жидкости не меняет ее осмолярности, следовательно, осмоса через мембраны клеток не происходит. Единственным эффектом будет увеличение объема внеклеточной жидкости (см. рис. 25–6А). Ионы Na^+ и Cl^- остаются снаружи клетки, поскольку мембрана для них практически непроницаема.

Добавление *гипертонического* раствора к внеклеточной жидкости приводит к увеличению ее осмолярности и движению воды из клеток наружу (см. рис. 25–6Б). Весь добавленный NaCl снова остается снаружи клетки, а вода диффундирует из клеток в межклеточное пространство до достижения осмотического равновесия. Суммарным результатом является увеличение объема внеклеточной жидкости (превышая введенный извне объем), уменьшение объема внутриклеточной жидкости и повышение осмолярности обеих жидких сред.

Добавление *гипотонического* раствора к внеклеточной жидкости приводит к снижению осмолярности и диффузии некоторого количества воды в клетку вплоть до выравнивания осмолярности внутри и снаружи клетки (см. рис. 25–6В). В результате произойдет увеличение объемов обеих сред, причем внутриклеточной жидкости — в большей степени.

Оценка перераспределения объемов и изменения осмолярности, наступивших в результате введения гипертонического раствора. Мы можем оценить результат введения различных растворов на объем жидких сред и их осмолярность. Рассмотрим, например, что произойдет с объемами жидких сред, а также их осмолярностью в результате введения больному во внеклеточную жидкость гипертонического раствора NaCl после установления осмотического равновесия. Масса больного — 70 кг, осмолярность плазмы до инфузии — 280 мосм/л, объем инфузии — 2 л 3% раствора NaCl.

На первом этапе следует произвести оценку первоначального состояния, включая объемы жидкости, концентрацию и общую осмолярность для каждой жидкой среды.

Предположим, что объем внеклеточной жидкости составляет 20% массы тела, внутриклеточной жидкости — 40%. Теперь можно определить следующие объемы и концентрации.

Первый этап. Первоначальное (нормальное) состояние

	Объем (л)	Концентрация (мосм/л)	Общая осмолярность (мосм)
Внеклеточная жидкость	14	280	3920
Внутриклеточная жидкость	28	280	7840
Общее количество жидкости в организме	42	280	11760

Подсчитаем, сколько миллиосмолей добавилось к внеклеточной жидкости с 2 л 3% раствора NaCl. Каждые 100 мл такого раствора содержат 3 г NaCl, 1 л — соответственно 30 г. Поскольку молекулярная масса поваренной соли составляет 58,5 г/моль, 1 л 3% раствора будет содержать 0,513 моль, а 2 л — 1,026 моль NaCl. 1 моль NaCl практически соответствует 2 осмолям (в состав молекулы входят 2 диссоциирующие частицы), поэтому общий результат введения 2 л этого раствора будет соответствовать поступлению во внеклеточную жидкость 2051 мосм NaCl.

На втором этапе оценим изменения, возникшие сразу после введения во внеклеточную жидкость 2 л раствора NaCl, содержащего 2051 мосм NaCl. К изменениям объема или осмолярной концентрации *внутриклеточной жидкости* это не приведет, осмотическое равновесие не установится, однако во *внеклеточной жидкости* появится дополнительно 2051 мосм растворенного вещества, общая осмолярность в результате будет равна 5791 мосм. Объем внеклеточной жидкости составит 16 л, осмолярная концентрация может быть вычислена через отношение общей осмолярности к объему: 5791 мосм : 16 л = 373 мосм/л. Таким образом, полученные данные соответствуют изменениям, возникшим сразу после введения раствора.

Второй этап. Результат, возникший сразу после введения 2 л 3% раствора NaCl

	Объем (л)	Концентрация (мосм/л)	Общая осмолярность (мосм)
Внеклеточная жидкость	16	373	5971
Внутриклеточная жидкость	28	280	7840
Общее количество жидкости в организме	44	отсутствие равновесия	13811

На третьем этапе рассчитаем объемы и концентрации веществ через несколько минут после установления осмотического равновесия. В этом случае осмолярная концентрация внутри- и внеклеточной жидкостей сравняется: ее можно будет рассчитать через отношение общей осмолярности (13811 мосм) к суммарному объему, который составит 44 л. В результате получим 313,9 мосм/л. Следовательно, после установления равновесия осмолярная концентрация во всех жидких средах будет одинакова. Предполагая, что ни

Табл. 25–4

Нарушения регуляции обмена жидкости: гипо- и гипернатриемия

Нарушение	Причина	Концентрация ионов Na^+ в плазме	Объем внеклеточной жидкости	Объем внутриклеточной жидкости
Гипоосмолярная дегидратация	Недостаточность надпочечников, злоупотребление диуретиками	↓	↓	↑
Гипоосмолярная гипергидратация	Избыток АДГ, бронхогенные опухоли	↓	↑	↑
Гиперосмолярная дегидратация	Несахарный диабет, избыточное потоотделение	↑	↓	↓
Гиперосмолярная гипергидратация	Болезнь Кушинга, первичный гиперальдостеронизм	↑	↑	↓

вода, ни растворенные вещества не покидают организм, а NaCl не перемещается через мембраны клеток, рассчитаем объемы жидких сред. Объем внутриклеточной жидкости рассчитывается как отношение общей осмолярности внутриклеточной жидкости (7840 мосм) к осмолярной концентрации (313,9 мосм/л). В результате получим 24,98 л. Объем внеклеточной жидкости рассчитывается как отношение общей осмолярности внеклеточной жидкости (5971 мосм) к осмолярной концентрации (313,9 мосм/л), что составит 19,02 л. Напомним снова о допущении, что введенный во внеклеточную жидкость NaCl внутрь клеток не перемещается.

Третий этап. Результат введения 2 л 3% раствора NaCl после установления осмотического равновесия

	Объем (л)	Концентрация (мосм/л)	Общая осмолярность (мосм)
Внеклеточная жидкость	19,02	313,9	5971
Внутриклеточная жидкость	24,98	313,9	7840
Общее количество жидкости в организме	44,0	313,9	13811

Таким образом, на примере введения 2 л гипертонического раствора NaCl можно видеть, что объем внеклеточной жидкости возрастет более чем на 5 л, а объем внутриклеточной жидкости уменьшится почти на 3 л.

Данный метод расчета изменений объема и осмолярности жидких сред организма можно применить к решению практически любой клинической задачи, связанной с регуляцией объема. Читатель должен быть ознакомлен с подобными расчетами, поскольку понимание математических аспектов определения осмотического равновесия между внутри- и внеклеточной жидкостями является основным в осмыслении практически всех нарушений баланса жидкости в организме и терапии этих состояний.

Растворы глюкозы и других веществ, предназначенных для парентерального питания

Существует множество растворов для парентерального питания, которые вводят внутривенно. Их используют, когда другими способами обеспечить питание организма невозможно. Достаточно широко используются растворы глюкозы, растворы же аминокислот и гомогенизированных липидов применяют реже. Эти растворы — преимущественно изотонические, в противном случае во избежание нарушения осмотического равновесия их вводят медленно.

Процесс усвоения глюкозы или других питательных веществ, особенно введенных в виде растворов, часто сопровождается избытком жидкости, который, как правило, выводится почками в виде сильно разбавленной мочи. Следовательно, в итоге происходит лишь поступление питательных веществ.

Нарушения обмена жидкости в клинике: гипо- и гипернатриемия

Определение концентрации натрия в плазме является первостепенной задачей при диагностике нарушений водного баланса в организме. Осмолярность плазмы, как правило, не исследуют, поскольку натрий и связанные с ним ионы (обычно хлор) представляют около 90% веществ, растворенных во внеклеточной жидкости. Поэтому натрий справедливо считается индикатором осмолярности при различных состояниях. Снижение его концентрации в плазме всего на несколько миллиэквивалентов (ниже 142 мэкв/л) свидетельствует о таком нарушении, как *гипонатриемия*. Превышение нормальных показателей называют *гипернатриемией*.

Причины гипонатриемии: избыток воды или недостаток натрия

Снижение концентрации натрия в плазме может возникать по двум причинам: потери натрия из внеклеточной жидкости или избытка воды во внеклеточной жидкости (табл. 25–4). Потеря натрия обычно связана с *гипоосмолярной дегидратацией* вследствие снижения объема внеклеточной жидкости, что встречается при *диарее* и *рвоте*. *Злоупотребление диуретиками*, которые снижают натрий-сберегающую способность почек, а также *болезнь Аддисона*, при которой вследствие снижения выработки гормона альдостерона нарушается способность почек реабсорбировать натрий, могут также приводить к умеренной гипонатриемии.

Гипонатриемия может быть также связана с избыточной задержкой жидкости в организме, что приводит к разбавлению внеклеточной жидкости и снижению концентрации натрия. Такое состояние называют *гипоосмолярной гипергидратацией*. Например, *избыточная продукция антидиуретического гормона* способствует реабсорбции большего количества воды в собирательных трубочках почки, приводя к гипергидратации и гипонатриемии.

Причины гипернатриемии: недостаток воды или избыток натрия

Увеличение концентрации натрия в плазме, что также увеличивает ее осмолярность, может возникать либо в результате потери внеклеточной жидкостью воды, либо при попадании в нее из-

бытка ионов Na^+. Когда первопричиной является потеря воды, возникает *гиперосмолярная дегидратация*. Такое состояние встречается при невозможности организма секретировать антидиуретический гормон, который необходим почкам для реабсорбции воды. Снижение продукции АДГ способствует выделению большого количества разбавленной мочи (*несахарному диабету*), что, в свою очередь, приводит к обезвоживанию и возрастанию концентрации NaCl во внеклеточной жидкости. При некоторых заболеваниях почки становятся невосприимчивыми к АДГ, что приводит к *нефрогенному* варианту *несахарного диабета*. Более частой причиной гипернатриемии, связанной с уменьшением объема внеклеточной жидкости, является *дегидратация* (обезвоживание), когда потери воды превышают ее поступление. Примером подобного состояния может служить значительное потоотделение при тяжелых физических нагрузках.

Гипернатриемия может также возникать при увеличении поступления натрия во внеклеточную жидкость. Это часто приводит к *гиперосмолярной дегидратации*, т.к. избыточное содержание NaCl во внеклеточной жидкости обычно приводит к небольшой задержке воды почками. Например, *гиперсекреция гормона альдостерона, вызывающего задержку натрия*, может вызвать умеренную гипернатриемию и гипергидратацию. Умеренность гипернатриемии объясняется тем, что увеличение продукции альдостерона приводит к усиленной реабсорбции не только натрия, но и воды в почках.

Таким образом, при анализе содержания натрия в плазме и выборе правильного лечения нарушений в первую очередь следует установить причину: вызваны ли данные нарушения потерей (избытком) натрия или потерей (избытком) воды в организме.

Отеки. Избыток жидкости в тканях

Отеки связаны с присутствием избыточного количества жидкости в тканях. В большинстве случаев развитие отеков связано с внеклеточной жидкостью, однако в данный процесс может вовлекаться и внутриклеточная жидкость.

Внутриклеточный отек

Развитию внутриклеточного отека способствуют две причины: (1) угнетение обменных процессов в тканях; (2) ухудшение питания клеток. Например, при уменьшении кровоснабжения тканей доставка кислорода и питательных веществ к тканям снижается. Если кровоток станет настолько мал для поддержания обменных процессов на должном уровне, произойдет угнетение ионных насосов клеточной мембраны. Утечка ионов натрия из внешней среды внутрь клеток, компенсируемая до этого момента насосами, приводит к повышению концентрации натрия и движению воды в клетку. Иногда осмос приводит к увеличению объема тканей: например, в ишемизированной нижней конечности объем тканей возрастает в 2 или 3 раза, что обычно является предвестником гибели клеток.

Внутриклеточный отек может также встречаться и в воспаленных тканях. Воспаление обычно оказывает непосредственное влияние на мембраны клеток, увеличивая проницаемость для натрия, других ионов, а затем и воды, проникающей в клетку вследствие осмоса.

Внеклеточный отек

Накопление жидкости во внеклеточном пространстве приводит к внеклеточному отеку. Различают две основные причины его развития: (1) избыточная утечка жидкости из плазмы в пространство, окружающее капилляры; (2) неспособность лимфатических сосудов обеспечивать возврат жидкости из межклеточного пространства в кровь. Наиболее частой причиной накопления жидкости в межклеточном пространстве является избыточная фильтрация в капиллярах.

Факторы, способные приводить к усилению фильтрации

Чтобы понять причины, вследствие которых происходит усиление фильтрации в капиллярах, полезно вернуться к главе 16, где разъясняются основы процесса фильтрации. Фильтрация может быть математически представлена формулой:

$$\text{Фильтрация} = K_Ф \times (P_К - P_{МЖ} - \pi_О + \pi_{МЖ}),$$

где $K_Ф$ — коэффициент фильтрации в капилляре (зависит от проницаемости и площади поверхности капилляров), $P_К$ — гидростатическое давление в капилляре, $P_{МЖ}$ — гидростатическое давление в межклеточной жидкости, $\pi_О$ — онкотическое давление белков плазмы крови, $\pi_{МЖ}$ — онкотическое давление белков в межклеточной жидкости. Из формулы следует, что *фильтрация может возрастать вследствие любой из следующих причин*:

- увеличения коэффициента фильтрации в капилляре;
- возрастания гидростатического давления в капилляре;
- снижения онкотического давления белков плазмы крови.

Нарушение лимфооттока приводит к отеку

При блокаде лимфооттока отек может быть значительным, поскольку белки плазмы, попадающие в межклеточную жидкость, не могут ее покинуть. Увеличение концентрации белка приво-

дит к возрастанию онкотического давления в межклеточной жидкости, что ведет к еще большему извлечению жидкости из капилляров.

Нарушения лимфооттока могут быть очень тяжелыми при паразитарном поражении лимфоузлов *круглым червем филярией*. Блокада лимфатических сосудов встречается при определенных злокачественных новообразованиях, после удаления или в результате закрытия просвета лимфатических сосудов. Например, во время радикальной операции по поводу опухоли молочной железы удаляют большее количество лимфатической ткани: нарушение оттока жидкости от грудной клетки и верхней конечности приводит к отеку и увеличению объема межклеточного пространства данной области. Обычно такое нарушение носит временный характер, поскольку лимфатические сосуды в небольшом количестве образуются вновь.

Список причин, вызывающих внеклеточные отеки

Накопление жидкости во внеклеточном пространстве встречается при различных состояниях. Отеки возникают по причине возрастания фильтрации в капилляре либо в результате нарушения лимфооттока, который способствует возврату жидкости из межклеточного пространства в кровь. Далее представлен далеко не полный список причин возникновения внеклеточных отеков, развитие которых обусловлено этими двумя механизмами.

I. Возрастание давления в капиллярах
  А. Увеличение задержки натрия и воды почками
    1. Острая или хроническая почечная недостаточность
    2. Избыточная секреция минералокортикоидов
  Б. Высокое венозное давление и сужение венозных сосудов
    1. Сердечная недостаточность
    2. Нарушение проходимости вен
    3. Нарушение работы венозной помпы
      а) паралич мышц
      б) иммобилизация частей тела
      в) недостаточность клапанов вен
  В. Снижение сосудистого сопротивления
    1. Перегревание организма
    2. Снижение тонуса симпатического отдела автономной нервной системы
    3. Использование сосудорасширяющих препаратов

II. Снижение содержания белков в плазме
  А. Потери белка с мочой (нефротический синдром)
  Б. Потери белка через участки поврежденной кожи
    1. Ожоги
    2. Раны
  В. Нарушение синтеза белка
    1. Болезни печени (например, цирроз)
    2. Выраженное нарушение питания или дефицит белка в пище

III. Повышение проницаемости капилляров
  А. Иммунные реакции, сопровождающиеся выделением гистамина или медиаторов иммунной системы
  Б. Токсины
  В. Бактериальные инфекции
  Г. Авитаминоз, в особенности витамина С
  Д. Длительная ишемия
  Е. Ожоги

IV. Нарушение оттока лимфы
  А. Онкологические заболевания
  Б. Паразитарная инфекция (например, филяриоз)
  В. Хирургические вмешательства
  Г. Атрезия или врожденная патология лимфатических сосудов

Отеки, вызванные сердечной недостаточностью. Одной из наиболее частых и опасных причин отеков является сердечная недостаточность, при которой сердце не в состоянии нормально перекачивать

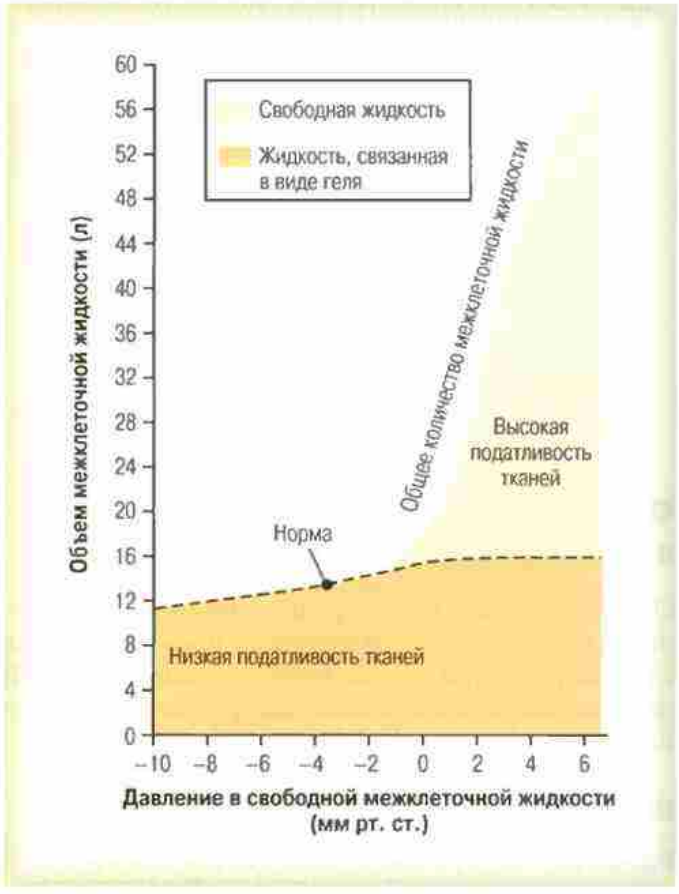


Рис. 25–7

Соотношения между уровнем гидростатического давления межклеточной жидкости и ее объемом, включая общий объем, свободную и связанную в виде геля жидкость. Данные представлены для относительно рыхлых тканей (например, подкожной клетчатки). Отметим, что накопление большого количества свободной жидкости происходит в случае, когда давление в тканях становится выше атмосферного [Guyton A.C., Granger H.J., Taylor A.E. Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971; с измен.]

кровь, поступающую из вен в артерии. Венозное давление возрастает, при этом возникает увеличение фильтрации в капиллярах. К тому же наблюдается тенденция к снижению артериального давления, что приводит к уменьшению выделения соли и воды почками и в свою очередь увеличивает объем крови и приводит к дальнейшему увеличению гидростатического давления в капиллярах, еще больше способствуя развитию отека. Снижение кровотока в почках усиливает также секрецию ренина, приводя к образованию ангиотензина II, что стимулирует секрецию альдостерона. Оба этих фактора вызывают дополнительную задержку воды и соли почками. Таким образом, если не принять мер по лечению сердечной недостаточности, совокупность всех этих факторов приведет к развитию генерализованных внеклеточных отеков.

У больных с левожелудочковой недостаточностью без значительных поражений правой половины сердца приток крови к легким не нарушен, однако отток через легочные вены затруднен из-за выраженной слабости левой половины сердца. Вследствие этого давление в сосудах легких, включая капилляры, значительно превышает норму, вызывая угрожающее жизни состояние — отек легких, который способен быстро прогрессировать и при отсутствии лечения привести к накоплению жидкости в легких и смерти в течение нескольких часов.

Отеки, вызванные уменьшением выделения воды и соли почками. Как отмечалось ранее, бóльшая часть NaCl, попавшего в кровяное русло, остается во внеклеточной жидкости, лишь небольшое его количество проникает в клетку, поэтому при почечной патологии, когда выделение соли и воды нарушено, они в большом количестве добавляются к внеклеточной жидкости. Бóльшая часть воды и соли поступает в межклеточную жидкость, в крови же остается небольшое количество. Главными результатами изменений являются: (1) генерализованное увеличение объема внеклеточной жидкости (внеклеточный отек); (2) повышение давления вследствие увеличения объема крови (см. главу 19). Например, у детей с острым гломерулонефритом (почки вследствие воспалительного процесса в почечных клубочках не в состоянии профильтровывать необходимое количество жидкости) отмечаются значительные внеклеточные отеки во всех областях тела, а также обычно сопутствующая тяжелая гипертензия.

Отеки, вызванные снижением концентрации белка в плазме. Снижение концентрации белка в плазме вследствие как нарушения его синтеза в достаточном количестве, так и утечки белка из плазмы приводит к уменьшению онкотического давления, что, в свою очередь, повсеместно усиливает фильтрацию жидкости в капиллярах, приводя к внеклеточным отекам.

Одной из наиболее важных причин снижения белка в плазме является потеря белка с мочой при некоторых заболеваниях почек, носящих название *нефротического синдрома.* При различных заболеваниях почек почечные клубочки повреждаются, а их мембраны становятся проницаемыми для белков плазмы, что часто приводит к появлению большого количества белка в моче. Когда потери начинают превышать количество синтезированного организмом белка, его концентрация в плазме снижается. Значительные генерализованные отеки наблюдаются при концентрации белка в плазме ниже 2,5 г/дл.

Цирроз печени — другое состояние, которое также вызывает снижение концентрации белка в плазме. Термин «*цирроз*» означает разрастание большого количества фиброзной ткани в паренхиме печени. В результате цирроза снижается способность гепатоцитов синтезировать достаточное количество белков, попадающих в плазму, что ведет к снижению онкотического давления и развитию генерализованных отеков.

Другим механизмом образования отеков при циррозе иногда является механическое сужение просвета сосудов системы воротной вены, осуществляющих дренаж крови через ткань печени и сброс в системный кровоток. Препятствие венозному оттоку повышает гидростатическое давление в абдоминальных капиллярах, приводя к еще большей фильтрации плазмы в капиллярах.

Совместный эффект снижения концентрации белка в плазме и высокое давление в капиллярах системы воротной вены приводит к транссудации больших объемов жидкости и белка в брюшной полости — *асциту.*

Механизмы, в норме предотвращающие развитие отеков

Хотя отеки могут возникать при различных заболеваниях, их развитию, как правило, должна предшествовать выраженная тяжелая патология, поскольку в норме существуют три основных механизма, предотвращающих избыточное накопление жидкости в межклеточном пространстве: (1) ограниченная податливость межклеточного пространства при отрицательных значениях давления в межклеточной жидкости; (2) способность лимфооттока возрастать в 10–50 раз; (3) снижение концентрации белка в межклеточной жидкости путем ее разведения, что снижает онкотическое давление при повышении фильтрации в капиллярах.

Предотвращение отеков вследствие низкой податливости межклеточного пространства при условии поддержания отрицательного давления в межклеточной жидкости

В главе 16 мы отмечали, что гидростатическое давление в большинстве участков, представленных рыхлой соединительной тканью, немного (в среднем на 3 мм рт. ст.) ниже атмосферного. Эта небольшая присасывающая сила способствует прикреплению тканей друг к другу.

Рис. 25–7 отображает приблизительные соотношения между различным давлением в межклеточной жидкости и ее объемом (данные экспериментов на животных в применении к человеку). Пока давление в межклеточной жидкости ниже атмосферного, небольшие изменения объема межклеточной жидкости сопровождаются выраженными изменениями гидростатического давления. Следовательно, *податливость* межклеточного пространства, которая отражает изменение объема на каждый миллиметр ртутного столба, при отрицательном давлении в межклеточной жидкости является низкой.

Каким образом низкая растяжимость тканей при отрицательном давлении в межклеточной жидкости противостоит образованию отека? Для ответа на данный вопрос следует вспомнить о факторах, определяющих фильтрацию. Возрастание давления в межклеточной жидкости способствует увеличению силы, которая противостоит фильтрации. Следовательно, пока в межклеточной жидкости сохраняется давление ниже атмосферного, незначительный прирост ее объема приводит к относительно большому увеличению гидростатического давления, что препятствует дальнейшей фильтрации жидкости.

Поскольку давление в межклеточном пространстве в норме на 3 мм рт. ст. ниже атмосферного, условием для избыточного накопления жидкости в тканях станет повышение гидростатического давления как минимум на 3 мм рт. ст., поэтому запас 3 мм рт. ст. предотвращает развитие отеков.

Как только давление межклеточной жидкости станет выше атмосферного, податливость тканей значительно возрастет, что позволит большому количеству жидкости накапливаться в межклеточном пространстве без значительного увеличения гидростатического давления. Следовательно, положительный уровень давления в межклеточной жидкости предотвращает развитие отека из-за возрастания растяжимости тканей.

Предотвращение накопления жидкости в межклеточном пространстве. Важная роль межклеточного геля. Анализируя рис. 25–7, отметим, что в норме в тканях при отрицательном давлении в межклеточном пространстве практически вся жидкость входит в состав межклеточного геля, т.е. жидкость связана сетью протеогликанов. Таким образом, свободная жидкость может сосредоточиваться в участках, диаметр которых не превышает нескольких 1/1000 мкм. Значение межклеточного геля заключается в противодействии беспрепятственной *утечке* жидкости через ткани благодаря сопротивлению более чем 10^{12} нитей молекул протеогликанов. Кроме того, при выраженном падении давления в межклеточном пространстве объем геля благодаря эластическому сопротивлению сети нитей молекул протеогликана изменяется ненамного. Если давление в тканях ниже атмосферного, то независимо от его величины объем межклеточной жидкости изменяется незначительно. Другими словами, податливость тканей при различных величинах отрицательного давления невелика.

Напротив, при достижении положительных значений давления в межклеточной жидкости *свободная жидкость* в большом количестве скапливается в тканях. При давлении выше атмосферного ткани податливы: при относительно небольшом приросте гидростатического давления в них происходит накопление большого объема жидкости. Бóльшая часть избыточной жидкости накапливается в основном в «свободном» виде, помещаясь между нитями протеогликанов и разрыхляя их. По этой причине избыток жидкости способен свободно перемещаться в межклеточном пространстве, т.к. не связан с гелем. Надавливая на отечную ткань большим пальцем, можно сместить жидкость в стороны, при этом на ткани остаются углубления. Такие отеки относят к *оставляющим ямки при надавливании*. При отнятии пальца ямки остаются на коже в течение нескольких секунд, пока жидкость из окружающих тканей не возвратится назад. Этим данные отеки отличаются от других, которые *не оставляют ямок*. Такие отеки встречаются при набухании клеток или при образовании фибринового сгустка вне сосуда, когда жидкость не способна свободно перемещаться в межклеточном пространстве.

Важная роль нитей протеогликанов в создании жидкостного буфера между клетками и предотвращении быстрого перемещения жидкости в ткани. Нити протеогликанов совместно со значительно бóльшими по размеру коллагеновыми волокнами межклеточного вещества выполняют функцию разграничения с образованием жидкостного буфера между клетками. Поскольку питательные вещества и ионы проникают через мембраны клеток не столь быстро, моментальный обмен данных веществ, электролитов и продуктов клеточного метаболизма между капиллярами и далеко отстоящими от них клетками невозможен без наличия сосредоточенных в жидкости соответствующих запасов.

Нити протеогликанов также препятствуют жидкости свободно перемещаться в межклеточном пространстве. При отсутствии этих филаментов обычное пребывание человека в положении стоя приведет к перемещению большого объема жидкости в нижнюю половину тела. При скоплении жидкости в межклеточном пространстве, что происходит при отеках, она образует широкие каналы, по которым легко перемещается. Таким образом, уменьшить объем жидкости в нижних конечностях при тяжелых отеках часто можно, просто приподняв ножной конец кровати.

Несмотря на то, что *перемещение* жидкости между тканями затруднено благодаря плотной «упаковке» нитей протеогликанов в межклеточном пространстве, способность различных веществ *диффундировать* через ткани составляет

как минимум 95% нормы. Следовательно, нити протеогликанов не являются помехой для обычной диффузии питательных веществ и удаления метаболитов из клеток.

Увеличенный лимфоотток как противоотечный фактор

Основной функцией лимфатической системы является возвращение в кровь жидкости и белка, которые оказались в межклеточном пространстве в результате фильтрации в капиллярах. При отсутствии постоянного возврата профильтрованного белка и жидкости объем крови быстро уменьшается, и возникает межклеточный отек.

Лимфоотток является фактором, предотвращающим развитие отеков: как только жидкость начинает накапливаться в тканях, величина лимфооттока увеличивается в 10–50 раз. Данный механизм позволяет лимфатической системе перемещать значительные объемы жидкости и белка в ответ на увеличение фильтрации в капилляре, препятствуя росту давления в межклеточной жидкости до значений выше атмосферного. Увеличение лимфооттока обеспечивает снижение давления на величину около 7 мм рт. ст.

«Вымывание» белков из межклеточной жидкости предотвращает развитие отеков

Увеличение фильтрации жидкости в межклеточное пространство приводит к росту давления и возрастанию лимфооттока. В большинстве тканей при усилении лимфооттока содержание белка в межклеточной жидкости падает, поскольку его фильтруется меньше, чем реабсорбируется. Причиной тому является относительная непроницаемость тканевых капилляров для белков по сравнению с лимфатическими сосудами. Таким образом, при увеличении лимфооттока белки как бы вымываются из межклеточной жидкости.

Поскольку онкотическое давление межклеточной жидкости способствует фильтрации, снижение содержания белка уменьшает ее интенсивность, препятствуя дальнейшему накоплению жидкости в тканях. Противоотечный эффект данного фактора составляет 7 мм рт. ст.

Итоговые сведения по противоотечным факторам

Перечислим все факторы, препятствующие развитию отеков.

1. Низкая податливость тканей при отрицательном давлении в межклеточной жидкости (примерно 3 мм рт. ст.).
2. Увеличенный лимфоотток (около 7 мм рт. ст.).
3. Вымывание белков из межклеточной жидкости (около 7 мм рт. ст.).

Таким образом, суммарный противоотечный эффект составляет около 17 мм рт. ст. Это означает, что перед появлением выраженных отеков давление в тканевых капиллярах теоретически может возрастать на 17 мм рт. ст. или быть приблизительно в 2 раза выше нормы.

Жидкость потенциальных полостей организма

Пожалуй, лучшим способом охарактеризовать потенциальные полости организма будет их перечисление: плевральная полость, брюшная полость, синовиальные пространства, включающие как суставные полости, так и синовиальные сумки. Стенки практически всех перечисленных образований почти соприкасаются. При скольжении относительно друг друга, между ними остается лишь тонкая прослойка вязкой, богатой белком жидкости, которая смачивает поверхности, уменьшая трение.

Между капиллярами и потенциальными полостями происходит обмен жидкостью. Выстилка потенциальных полостей обычно не оказывает значительного сопротивления обмену жидкости, электролитов или даже белков, перемещающихся между межклеточным пространством окружающих тканей и полостью в обоих направлениях. Следовательно, каждая такая полость в действительности заполнена большим тканевым образованием. В результате жидкость в капиллярах, окружающих полость, проникает путем диффузии не только в межклеточную жидкость, но и внутрь полости.

Лимфатический дренаж от потенциальных полостей. Белки накапливаются внутри полостей, как и в межклеточной жидкости, вследствие утечки из капилляров. Белки должны удаляться с помощью лимфатической системы или другими путями, возвращаясь в кровь. Каждая из потенциальных полостей напрямую или косвенно связана с лимфатическими сосудами. В некоторых случаях, например в плевральной или брюшной полостях, лимфатические сосуды большого диаметра берут начало из самих полостей.

Скопление отечной жидкости в потенциальных полостях – образование выпота. При расположении отеков под кожей вблизи полостей отечная жидкость, как правило, скапливается внутри полости. Эту жидкость называют *выпотом*. Нарушение лимфооттока или множество других причин, которые приводят к избыточной фильтрации в капиллярах, способны вызвать образование выпота с помощью механизма, сходного с образованием межклеточного отека. Брюшная полость особенно предрасположена к накоплению жидкости, образование выпота в данной области называют *асцитом*. В тяжелых случаях

может накапливаться 20 л и более асцитической жидкости.

Другие полости, такие как плевральная, перикардиальная, полости суставов, при генерализованных отеках могут значительно увеличиваться в размерах. Повреждение или местный инфекционный процесс в любой из них также часто нарушает отток лимфы, вызывая изолированное скопление жидкости.

Динамика обмена жидкости в плевральной полости подробно рассмотрена в главе 38, что в общих чертах характеризует процессы во всех потенциальных полостях. Особый интерес вызывает факт, что в норме давление в таких полостях, как и в рыхлой подкожной клетчатке, отрицательное (ниже атмосферного). Например, нормальные значения гидростатического давления жидкости в грудной полости −7–8 мм рт. ст., в полости суставов −3–5 мм рт. ст., в полости перикарда −5–6 мм рт. ст.

Литература

Amiry-Moghaddam M., Ottersen O.P. The molecular basis of water transport in the brain. Nat Rev Neurosci 4:991, 2003.

Aukland K. Why don't our feet swell in the upright position? News Physiol Sci 9:214, 1994.

Basnyat B., Murdoch D.R. High-altitude illness. Lancet 361:1967, 2003.

Cho S., Atwood J.E. Peripheral edema. Am J Med 113:580, 2002.

Decaux G., Soupart A. Treatment of symptomatic hyponatremia. Am J Med Sci 326:25, 2003.

Drake R.E., Doursout M.F. Pulmonary edema and elevated left atrial pressure: four hours and beyond. News Physiol Sci 17:223, 2002.

Gashev A.A. Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives. Ann N Y Acad Sci 979:178, 2002.

Guyton A.C., Granger H.J., Taylor A.E. Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.

Guyton A.C., Taylor A.E., Granger H.J. Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975.

Halperin M.L., Bohn D. Clinical approach to disorders of salt and water balance: emphasis on integrative physiology. Crit Care Clin 18:249, 2002.

Jussila L., Alitalo K. Vascular growth factors and lymphangiogenesis. Physiol Rev 82:673, 2002.

Matthay M.A., Folkesson H.G., Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. Physiol Rev 82:569, 2002.

Michel C.C. Exchange of fluid and solutes across microvascular walls. In Seldin D.W., Giebisch G. (eds): The Kidney — Physiology & Pathophysiology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Moritz M.L., Ayus J.C. Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia. Pediatr Rev 23:371, 2002.

Saaristo A., Karkkainen M.J., Alitalo K. Insights into the molecular pathogenesis and targeted treatment of lymphedema. Ann N Y Acad Sci 979:94, 2002.

Winaver J., Abassi Z., Green J., Skorecki K.L. Control of extracellular fluid volume and the pathophysiology of edema formation. In Brenner B.M., Rector F.C. (eds): The Kidney, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.

Роль почек в образовании мочи: I. Фильтрация в клубочках, почечный кровоток и регуляция этих процессов

Разнообразные функции почек в поддержании гомеостаза

Большинству из нас знакома лишь одна важная функция почек — выделительная, которая позволяет организму избавляться от ненужных соединений, поступивших с пищей, или продуктов обмена. Второй не менее важной функцией является регуляция объема и состава жидких сред организма. Баланс воды и практически всех электролитов, включая поступление (в результате пищеварительных или обменных процессов) и выведение (путем выделения или метаболической переработки), в основном поддерживается почками. Для осуществления клетками разнообразной деятельности необходимо постоянство окружающей их среды. Оно поддерживается с помощью регуляторной функции почек.

Выполнение почками наиболее важных функций происходит за счет фильтрации плазмы и удаления из нее веществ со скоростью, необходимой для потребностей организма. В результате почки «очищают» фильтрат (а следовательно, и кровь) от нежелательных веществ, выделяя их с мочой, в то же время необходимые организму соединения вновь возвращаются в кровь.

Почкам присущи следующие функции:

- выделение продуктов обмена и чужеродных веществ;
- регуляция водного и электролитного баланса;
- регуляция осмолярности жидких сред и концентрации электролитов;
- регуляция артериального давления;
- регуляция кислотно-щелочного равновесия;
- секреция, переработка и выделение гормонов;
- глюконеогенез.

Выделение продуктов обмена, чужеродных веществ, лекарственных препаратов и продуктов переработки гормонов. Почки играют ведущую роль в выведении продуктов обмена, в которых организм более не нуждается. Такими продуктами являются следующие метаболиты: *мочевина* (обмен аминокислот), *креатинин* (источник — креатин мышечной ткани), *мочевая кислота* (источник — нуклеиновые кислоты), *конечные продукты расщепления гемоглобина* (например, билирубин) и *различные продукты метаболизма гормонов*. Эти вещества необходимо вывести из организма сразу после их образования. Почки также выводят большинство токсинов и других чужеродных веществ, которые либо образуются в организме, либо попадают в него через пищеварительный тракт (например, пестициды, лекарственные препараты, пищевые добавки).

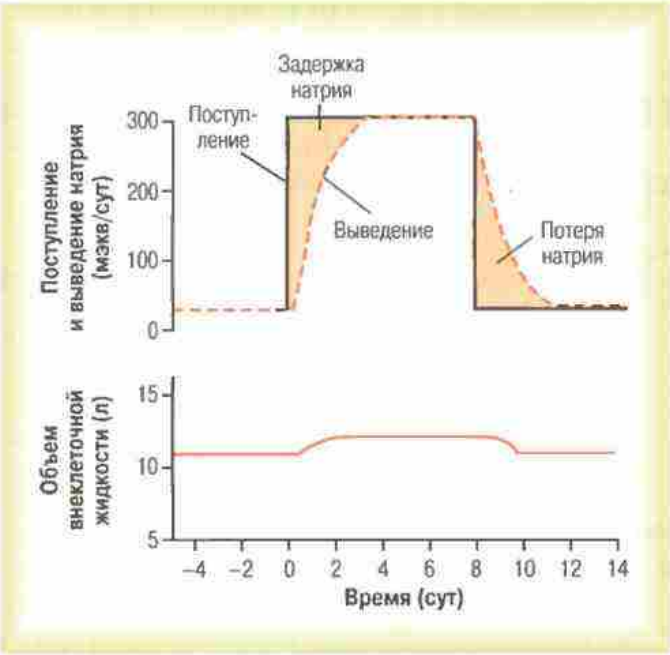


Рис. 26–1

Влияние десятикратного (с 30 до 300 мэкв/л) увеличения поступления натрия в организм на выделение натрия с мочой и объем внеклеточной жидкости. Закрашенные области под кривой представляют суммарную задержку или потерю натрия, определяемую разницей между поступившим и выведенным натрием

Регуляция водного и электролитного баланса. Для поддержания гомеостаза выделение воды и электролитов должно в точности соответствовать их поступлению. Если поступление превышает выделение, количество данного вещества в организме будет возрастать. Если же вещества поступает меньше, чем выводится, то его количество уменьшится.

Поступление воды и многих электролитов определяется в основном индивидуальными особенностями питьевого и пищевого поведения субъекта. Почки приводят в соответствие скорость выведения различных веществ скорости их поступления в организм. На рис. 26–1 показана реакция почек на резкое десятикратное возрастание поступления натрия: от низкого уровня в 30 мэкв/сут до высшего значения в 300 мэкв/сут. В течение 2–3 сут после повышения потребления натрия выделение его почками также возрастает до 300 мэкв/сут. Таким образом, между поступлением и выведением натрия вновь установится равновесие. Однако во время 2–3-дневной адаптации к высокому потреблению натрия наблюдается его незначительное накопление, которое приводит к небольшому увеличению объема внеклеточной жидкости, активирует гормональные реакции и другие компенсаторные ответы, оповещая почки о необходимости вывести натрий.

Способность почек изменять выделение натрия велика. В эксперименте показано, что у многих лиц его поступление может быть увеличено до 1500 мэкв/сут (в 10 раз выше нормы) или уменьшено до 10 мэкв/сут (менее 1/10 от нормы). При этом объем внеклеточной жидкости или концентрация ионов Na^+ в плазме изменяется незначительно. Это также справедливо для воды и большинства таких электролитов, как хлориды, калий, кальций, протоны, магний, фосфат-ион. В следующих главах мы рассмотрим особые механизмы, которые позволяют почкам проявлять поистине удивительные способности поддерживать гомеостаз.

Регуляция артериального давления. Почкам принадлежит ведущая роль в долговременной регуляции артериального давления, осуществляемая с помощью изменения выделения натрия и воды (см. главу 19). Почки также вносят вклад в систему быстрой регуляции артериального давления путем секреции факторов или веществ, влияющих на сосуды, например *ренина*, приводящего к образованию ангиотензина II.

Регуляция кислотно-щелочного равновесия. Путем выделения кислых продуктов и регуляции буферной емкости жидких сред почки совместно с дыхательной системой принимают участие в регуляции кислотно-щелочного равновесия. Почки являются единственными органами, выделяющими определенные виды кислот, например серную и фосфорную, образовавшихся в результате обмена белков.

Регуляция образования эритроцитов. Почки вырабатывают *эритропоэтин*, который стимулирует образование эритроцитов (см. главу 32). Одним из главных стимулов выработки эритропоэтина служит *гипоксия*. Практически весь выделяемый в кровоток эритропоэтин приходится на долю почек, поэтому у лиц с тяжелыми урологическими заболеваниями или с удаленными почками и проходящими процедуру гемодиализа в результате недостатка эритропоэтина развивается тяжелая анемия.

Участие в образовании витамина D_3. Почками синтезируется активная форма витамина D: 1,25-дигидроксивитамин D_3 (*кальцитриол*). Он образуется вследствие гидроксилирования молекулы данного витамина в первом положении. Кальцитриол необходим для процесса депонирования кальция в костях и его реабсорбции в пищеварительном тракте. Кальцитриол играет важную роль в регуляции содержания кальция и фосфатов (см. главу 79).

Синтез глюкозы. При продолжительном воздержании от пищи почки вырабатывают глюкозу из аминокислот и других веществ. Данный процесс относится к *глюконеогенезу*. При длительном голодании способность почек к выработке глюкозы соперничает с печенью.

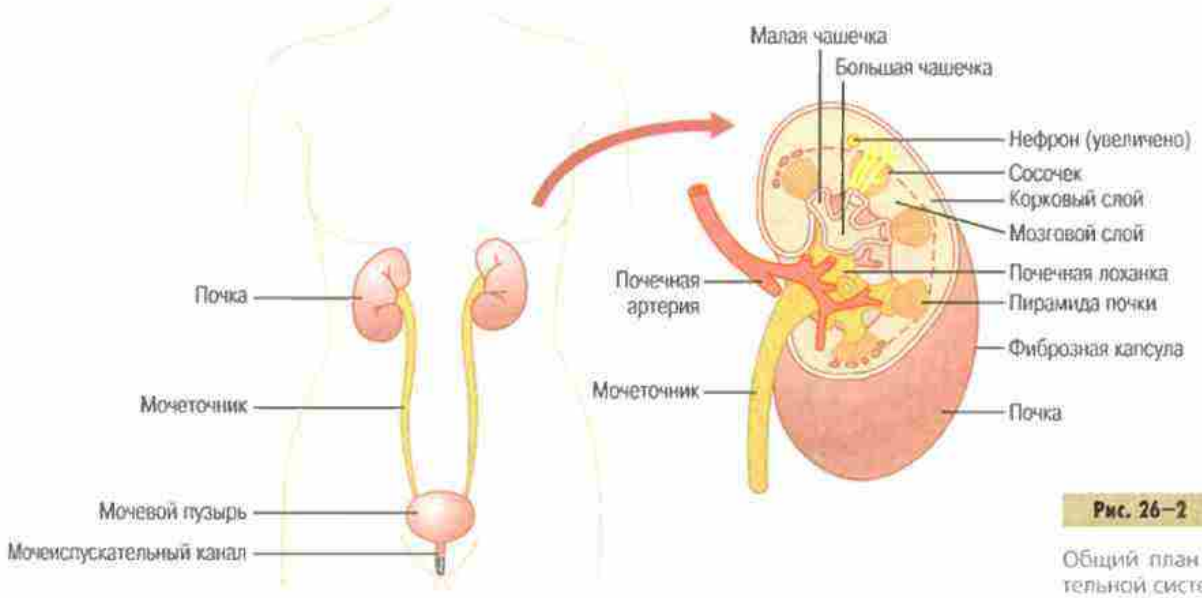


Рис. 26–2

Общий план строения выделительной системы

При хронической почечной патологии эти гомеостатические функции нарушаются, при этом быстро возникают тяжелые нарушения объема и состава жидких сред организма. В терминальной стадии почечной недостаточности калий, кислоты, жидкость и другие вещества в большом количестве накапливаются в организме в течение нескольких дней, пока с помощью гемодиализа хотя бы частично не будет восстановлен баланс жидкости и электролитов.

Физиологическая анатомия почек

Строение почек и мочевыводящих путей

Почки — парный орган, лежащий в области задней стенки брюшной полости в забрюшинном пространстве (рис. 26–2). Каждая почка взрослого человека весит около 150 г, ее размер примерно соответствует сжатому кулаку. Медиальные области каждой почки имеют вдавления, называемые *воротами почки*, здесь проходят почечная артерия и вена, лимфатические сосуды, нервы и мочеточник, который выводит вторичную мочу из почки в мочевой пузырь, где она находится вплоть до его опорожнения. Снаружи почки окружены плотной *фиброзной капсулой*, которая защищает нежные внутренние структуры.

На продольном срезе почки можно видеть два слоя: наружный — *корковый* и внутренний — *мозговой*. Ткань мозгового слоя подразделяется на несколько конусовидных образований, называемых *пирамидами почки*. Основания каждой пирамиды берут начало на границе с корковым слоем, пирамиды оканчиваются *сосочками*, выдающимися в *почечную лоханку*, — образование в виде воронки, продолжающейся в мочеточник. Наружная граница лоханки подразделяется на несколько «карманов», называемых *большими чашечками*, в них впадают *малые чашечки*, которые собирают мочу из отверстий на каждом *сосочке*. Стенки чашечек, лоханок и мочеточника содержат сократитель-

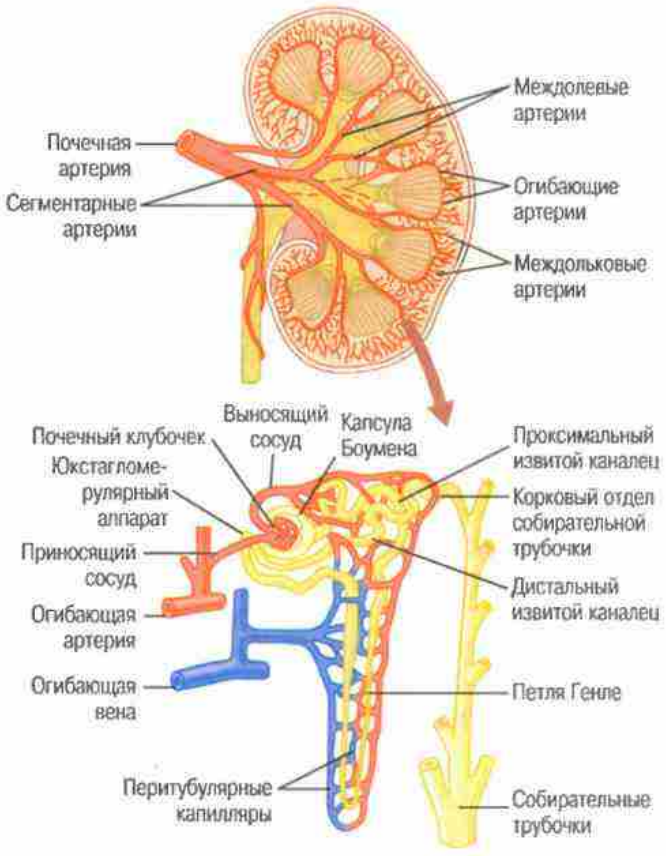


Рис. 26–3

Срез почки человека, на котором показаны основные кровеносные сосуды, снабжающие орган, а также схема микроциркуляции в каждом нефроне

ные элементы, продвигающие мочу в сторону *мочевого пузыря*, где она накапливается до момента опорожнения путем *мочеиспускания*, обсуждаемого в этой главе далее.

Кровоснабжение почек

Кровоснабжение почек в норме составляет 22% сердечного выброса или 1100 мл/мин. Почечная артерия проникает в глубь почки в области ворот, постепенно ветвится и формирует *междолевые, огибающие, междольковые* (также называемые *радиальными*) *артерии*, а также *приносящие артериолы*. Они продолжаются в *капилляры клубочков*, где происходит фильтрация больших объемов жидкости и многих веществ, за исключением белков, и начинается образование мочи (рис. 26–3). Дистальные концы капилляров каждого клубочка сливаются, формируя *выносящую артериолу*, которая служит началом вторичной капиллярной сети — *перитубулярных капилляров*, окружающих почечные канальцы.

Кровоснабжение почек уникально вследствие двукратного деления сосудов на сети клубочковых и перитубулярных капилляров, расположенных последовательно и отделенных друг от друга выносящими сосудами, что позволяет регулировать гидростатическое давление в обеих капиллярных сетях. Высокое (около 60 мм рт. ст.) гидростатическое давление в капиллярах клубочка способствует быстрой фильтрации жидкости, тогда как более низкое давление в перитубулярных капиллярах (около 13 мм рт. ст.) позволяет жидкости быстро реабсорбироваться. Изменяя сопротивление приносящего и выносящего сосудов, почки способны регулировать гидростатическое давление в обеих капиллярных сетях (клубочковой и перитубулярной), изменяя таким образом скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции или сразу оба параметра в ответ на гомеостатические запросы организма.

Перитубулярные капилляры несут кровь в вены, которые идут параллельно артериальным сосудам, постепенно собираясь в *междольковые, огибающие, междолевые* и *почечные вены*, покидая почку рядом с почечной артерией и мочеточником.

Нефрон как функциональная единица почки

Каждая почка человека содержит около 1 млн *нефронов*, каждый из которых способен вырабатывать мочу. Регенерация нефронов в почке не происходит, поэтому при повреждении, заболеваниях почек и в норме при старении отмечается постоянное снижение числа нефронов. У лиц старше 40 лет число нефронов обычно снижается на 10% каждые 10 лет, следовательно, количество нефронов у многих людей в 80-летнем возрасте уменьшится на 40% по сравнению с 40-летними. Такая потеря не является угрозой для жизни, поскольку приспособительные изменения в оставшихся нефронах позволяют им выделять необходимое количество воды, электролитов и метаболитов (см. главу 31).

Рис. 26–4

Основные сегменты тубулярной системы нефрона. Размеры частей нефрона приведены без учета реальных пропорций

Каждый нефрон содержит: (1) пучок клубочковых капилляров, называемых *клубочком*, с помощью которого из крови фильтруется большое количество жидкости; (2) протяженную *систему трубочек и канальцев*, посредством которых профильтровавшаяся жидкость по пути в почечную лоханку превращается во вторичную мочу (см. рис. 26–3).

Клубочек содержит сеть ветвлений и анастомозов, где по сравнению с другими капиллярами гидростатическое давление — очень высокое (около 60 мм рт. ст.). Капилляры клубочка покрыты эпителиальными клетками, поэтому клубочек получается полностью встроенным в *капсулу Боумена*. Жидкость, профильтровавшаяся из капилляров в капсулу, попадает в *проксимальный извитой каналец*, который лежит в корковом слое почки (рис. 26–4).

Из проксимального канальца жидкость перетекает в *петлю Генле*, которая погружается в глубину мозгового слоя. Каждая петля состоит из *нисходящего* и *восходящего отделов*. Стенки нисходящего и нижней части восходящего отделов петли очень тонкие, поэтому их называют *тонким сегментом петли Генле*. Пройдя часть пути по направлению к корковому слою, стенки восходящего отдела утолщаются, поэтому

данная часть носит название *толстого сегмента восходящего отдела* петли Генле.

Окончание толстого восходящего отдела имеет короткий отрезок, в стенке которого есть бляшка, называемая *плотным пятном*. Как увидим далее, плотное пятно играет важную роль в регуляции деятельности нефрона. После прохождения через область плотного пятна жидкость входит в *дистальный извитой каналец*, который, подобно проксимальному канальцу, находится в корковом слое. Он продолжается в *соединительную трубочку* и *корковую собирательную трубочку*, которая продолжается в *корковый собирательный проток*. Начальные части 8–10 корковых собирательных протоков соединяются в один большой проток, который спускается в мозговое вещество, становясь *собирательным протоком мозгового вещества*. Постепенно сливаясь, протоки формируют проток большого диаметра, который в итоге открывается на верхушке *сосочка почки*. В каждой почке имеются около 250 собирательных протоков большого диаметра, каждый из которых собирает мочу примерно от 4000 нефронов.

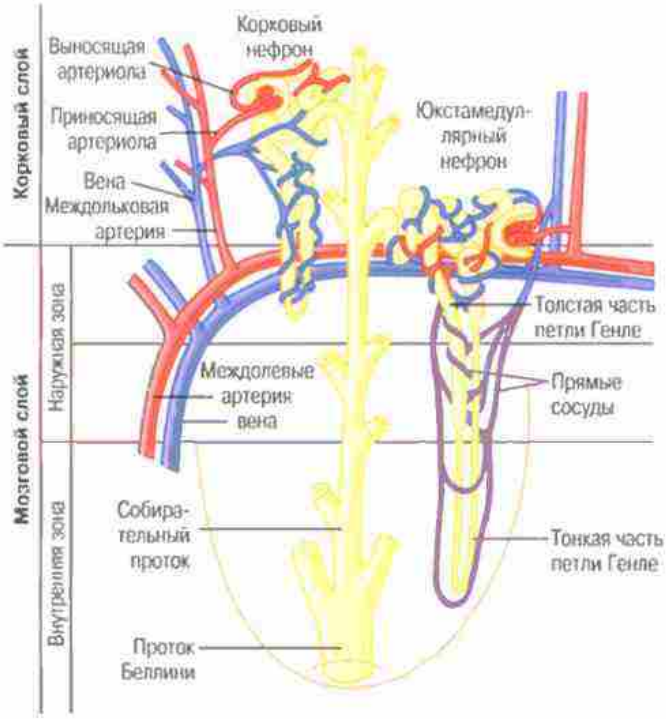


Рис. 26–5

Соотношения между тубулярной системой почки и кровеносными сосудами, а также различия между кортикальными и юкстамедуллярными нефронами

Регионарные особенности структуры нефронов. Корковые и юкстамедуллярные нефроны. Несмотря на то, что каждый нефрон имеет в составе все изложенные ранее отделы, в их структуре есть некоторые различия, определяемые тем, насколько глубоко залегает нефрон в ткани почки. Нефроны, клубочки которых находятся в наружной части коркового слоя, называют *корковыми*. У нефронов — короткая петля Генле, проникающая только в поверхностные структуры мозгового слоя (рис. 26–5).

От 20 до 30% нефронов, клубочки которых залегают в глубоких слоях коркового слоя на границе с мозговым веществом, называют *юкстамедуллярными*. У них — длинная петля Генле, проникающая глубоко в мозговой слой, в некоторых случаях захватывая его целиком вплоть до верхушек сосочков.

Кровоснабжение юкстамедуллярных нефронов также отличается от корковых. Вся система трубочек этих нефронов окружена хорошо развитой сетью перитубулярных капилляров.

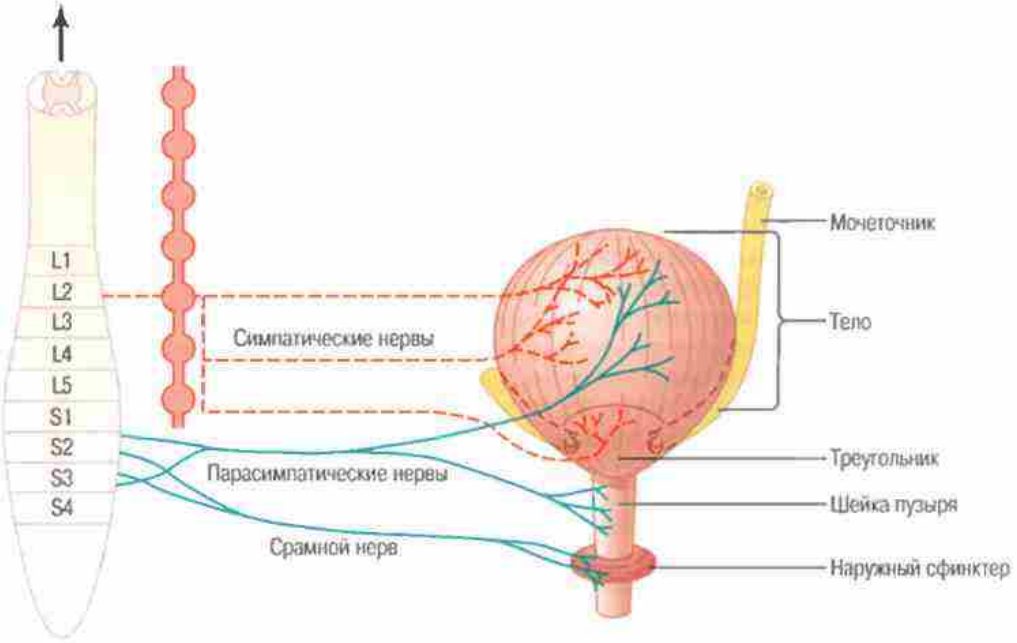


Рис. 26–6

Мочевой пузырь и его иннервация

Длинные выносящие сосуды продолжаются, распространяясь от клубочков вниз в наружную часть мозгового слоя, где распадаются на особые перитубулярные капилляры, называемые *прямыми сосудами*, которые продолжаются вниз в мозговой слой, проходя рядом с петлями Генле. Как и петли Генле, прямые сосуды возвращаются обратно в корковый слой, собираясь в корковые вены. Эта особая капиллярная сеть мозгового слоя играет ведущую роль в образовании концентрированной мочи.

Мочеиспускание

Мочеиспускание — процесс, в результате которого опорожняется наполненный мочевой пузырь. Процесс состоит из двух этапов. Первый этап — постепенное наполнение мочевого пузыря до тех пор, пока напряжение его стенок не достигнет предельного уровня, что приводит ко второму этапу, на котором благодаря *рефлексу мочеиспускания* происходит опорожнение мочевого пузыря или возникает осознанный позыв к мочеиспусканию. Несмотря на то, что рефлекс мочеиспускания регулируется автономной нервной системой с центрами в спинном мозге, он может быть заторможен или активирован под влиянием корковых или стволовых структур.

Физиологическая анатомия и нервные связи мочевого пузыря

Мочевой пузырь, изображенный на рис. 26–6, представляет собой камеру из гладких мышц и состоит из двух основных частей: (1) *тела*, в котором собирается моча; (2) *шейки* — воронкообразного продолжения тела, идущего вниз и кпереди в область урогенитального треугольника, соединяясь с уретрой. Нижнюю часть шейки пузыря из-за связи с уретрой также называют *задней уретрой*.

Гладкую мышцу пузыря называют *детрузором*. Его мышечные волокна распространяются во всех направлениях, при сокращении мышцы давление в пузыре возрастает от 40 до 60 мм рт. ст. Следовательно, *сокращения детрузора является главным моментом опорожнения пузыря*. Гладкие мышцы детрузора, соединяясь в единое целое, создают между собой электрические контакты с низким сопротивлением. Следовательно, потенциал действия способен распространяться по детрузору от клетки к клетке, вызывая затем одновременное сокращение всего органа целиком.

На задней стенке пузыря, сразу выше шейки, находится небольшая треугольная область, называемая *мочевым треугольником*. Самый нижний угол треугольника обращен к *задней уретре*. Два мочеточника впадают в мочевой пузырь в области верхних углов треугольника. Опознать область треугольника можно по следующему признаку: *слизистая оболочка*, выстилающая пузырь изнутри, в области треугольника является гладкой в отличие от других частей, где она образует *складки*. Каждый мочеточник перед впадением в мочевой пузырь направляется к нему под косым углом, проходя в толще детрузора под слизистой на протяжении 1–2 см.

Длина шейки пузыря (задней уретры) составляет 2–3 см, ее стенка состоит из мышечных волокон детрузора, переплетенных с большим количеством эластических волокон. Мышечную ткань данной области называют *внутренним сфинктером*. Его тонические сокращения в норме не позволяют моче находиться в шейке и задней уретре, предотвращая таким образом опорожнение мочевого пузыря до тех пор, пока давление в нем не достигнет критической величины.

Задняя уретра, продолжаясь, прободает *урогенитальную диафрагму*, содержащую мышечный слой, называемый *наружным сфинктером* мочевого пузыря. Эта мышца — поперечнополосатая, ее сокращения — произвольные в отличие от других отделов мочевого пузыря, стенка которого содержит гладкие мышцы. Мускулатура наружного сфинктера находится под контролем нервной системы, подчиняясь сознанию. Такой осознанный контроль способен подавить непроизвольную попытку опорожнить мочевой пузырь.

Иннервация мочевого пузыря

Основная иннервация мочевого пузыря осуществляется *тазовыми нервами*, являющимися частью *крестцового сплетения* спинного мозга, в основном на уровне S2 и S3. В состав тазовых нервов входят как *чувствительные*, так и *двигательные волокна*. Информация о степени растяжения стенки мочевого пузыря распространяется по чувствительным волокнам. Сигналы о растяжении задней уретры особенно интенсивны, именно они в основном ответственны за активацию рефлексов, направленных на опорожнение мочевого пузыря.

Двигательные волокна тазовых нервов являются *парасимпатическими*, они заканчиваются в ганглиях стенки пузыря, откуда берут начало короткие постганглионарные волокна, иннервирующие детрузор.

Помимо парасимпатической иннервации с помощью тазовых нервов в нервной регуляции мочевого пузыря участвуют еще два вида волокон. Наиболее важными являются *соматические двигательные волокна*, иннервирующие с помощью *срамного нерва* произвольную *скелетную мускулатуру* наружного сфинктера пузыря. Мочевой пузырь также получает *симпатическую иннервацию* от *подчревного нерва*, содержащего волокна в основном от сегмента L2 спинного мозга. Эти симпатические волокна иннервируют преимущественно сосуды и мало влияют на сокращения стенки. В составе симпатических нервов содержатся также чувствительные волокна, способные

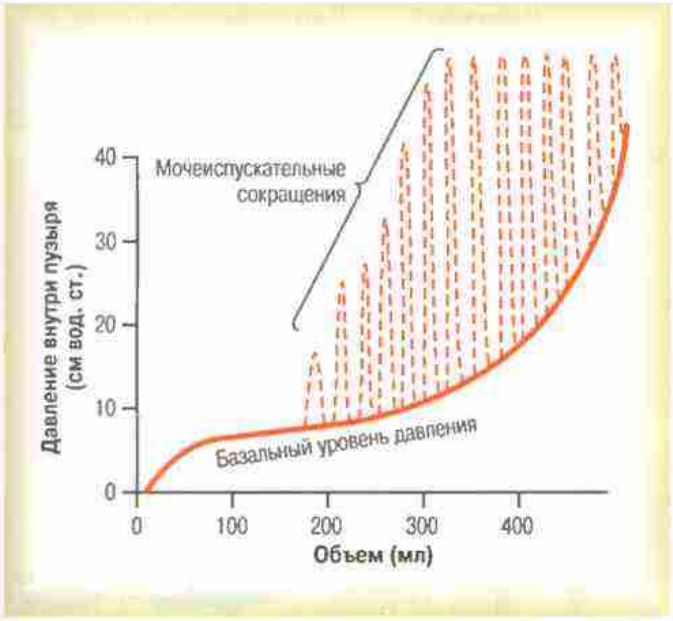


Рис. 26–7

Нормальная цистометрограмма, на которой пунктиром показаны быстрые колебания давления, вызванные рефлексом мочеиспускания

играть важную роль в формировании ощущений переполнения пузыря и в некоторых случаях — боли.

Движение мочи из почки через мочеточник в мочевой пузырь

Выделяемая из мочевого пузыря моча имеет по существу тот же состав, что и жидкость, покидающая собирательные протоки: состав мочи практически не меняется на всем пути продвижения от лоханок через мочеточники в мочевой пузырь.

Моча, вытекающая через собирательные протоки в чашечки, растягивает их, увеличивая естественную частоту сокращений, что, в свою очередь, приводит к активации перистальтических сокращений, которые распространяются по направлению к лоханке, затем вниз по мочеточнику, изгоняя мочу по направлению к мочевому пузырю. Стенки мочеточников содержат гладкие мышцы, иннервируемые симпатическими и парасимпатическими нервами, а также интрамуральными нервными сплетениями, распространяющимися по всей длине мочеточников. Как и у других структур, имеющих висцеральную гладкую мускулатуру, *стимуляция парасимпатических волокон усиливает, а симпатических — тормозит перистальтику мочеточников.*

Мочеточники впадают в мочевой пузырь, прободая *детрузор* в области мочевого треугольника (см. рис. 26–6). В норме эта часть мочеточника проходит в толще стенки пузыря в косом направлении на протяжении нескольких сантиметров. Обычно детрузор, находясь в тоническом сокращении, закрывает вход в мочеточник, предотвращая таким образом заброс мочи по направлению к почке во время мочеиспускания или при сдавлении мочевого пузыря. Каждая перистальтическая волна, проходящая по мочеточнику, повышает давление в данной области настолько, что раздвигает стенки мочеточника, пережатые детрузором, позволяя моче поступать в мочевой пузырь.

У некоторых лиц часть мочеточника, впадающая в пузырь, короче обычного, поэтому сокращения детрузора во время мочеиспускания не всегда полностью перекрывают просвет мочеточника. В результате небольшое количество мочи из пузыря забрасывается назад, возникает *пузырно-мочеточниковый рефлюкс*, что может приводить к расширению мочеточника, а в тяжелых случаях — к увеличению давления в лоханках и структурах мозгового слоя, вызывая их повреждение.

Ощущения боли в мочеточниках и мочеточнико-почечный рефлекс. Мочеточники обильно снабжены нервными волокнами, проводящими болевую чувствительность. При закупорке мочеточника (например, камнем) возникает выраженный спазм стенки, сопровождаемый сильной болью. Болевые импульсы способствуют также рефлекторной активации симпатических волокон, иннервирующих почку, в результате происходит сужение артериол почки и снижение выделения мочи. Данный эффект носит название *мочеточнико-почечного рефлекса*, он препятствует чрезмерному поступлению жидкости в лоханку при непроходимости мочеточника.

Наполнение мочевого пузыря и его тонус. Цистометрия

На рис. 26–7 приведены ориентировочные изменения давления внутри мочевого пузыря при его заполнении мочой. В пустом пузыре давление около нуля, при поступлении в него 30–50 мл мочи давление возрастает, достигая 5–10 см вод. ст. Дальнейшее наполнение пузыря до 200–300 мл сопровождается небольшим ростом давления. Постоянный уровень давления обусловлен собственным тонусом стенки мочевого пузыря. Когда его объем становится более 300–400 мл, возникает быстрый подъем давления.

Быстрые подъемы давления при наполнении мочевого пузыря возникают периодически, их продолжительность составляет несколько секунд, иногда — более 1 мин. Давление в пузыре меняется от нескольких сантиметров водного столба до более 100 см вод. ст. Колебания давления, вызванные рефлексом мочеиспускания и зарегистрированные на цистометрограмме, называют *мочеиспускательными волнами.*

Рефлекс мочеиспускания

На рис. 26–7 показано, что на относительно постоянном фоне давления по мере наполнения пузыря возникает множество быстрых колебаний в виде *мочеиспускательных сокращений* (изображены на графике прерывистыми линиями). Эти сокращения возникают рефлекторно, стимулом для рефлекса служит активация *рецепторов растяжения* стенки пузыря, особенно отдела задней уретры, который начинает заполняться при высоком внутрипузырном давлении. Чувствительные импульсы от рецепторов растяжения распространяются в крестцовые сегменты спинного мозга по *тазовым нервам*, возвращаясь оттуда к пузырю по *парасимпатическим порциям* тех же нервов.

Мочеиспускательные сокращения при частичном заполнении пузыря в течение нескольких секунд обычно самопроизвольно приводят к расслаблению детрузора, и давление возвращается к исходному уровню. Поскольку пузырь продолжает наполняться, рефлекс мочеиспускания возникает все чаще, а сила сокращений детрузора увеличивается.

Возникнув однажды, рефлекс мочеиспускания становится самоподдерживаемым, т.е. первичное сокращение пузыря активирует рецепторы растяжения, поток чувствительной импульсации от пузыря и задней уретры нарастает, усиливая рефлекторное сокращение стенки. Цикл повторяется вновь, пока мочевой пузырь не достигнет высокой степени сокращения. Затем через несколько секунд (иногда проходит более 1 мин) самоподдерживаемый рефлекс мочеиспускания угасает, позволяя пузырю расслабиться.

Итак, рефлекс мочеиспускания является завершенным циклом реакций, состоящим из следующих периодов: (1) постепенно и быстро возрастающего давления; (2) стойкого поддержания давления; (3) возврата давления к банальному тонусу мочевого пузыря. Рефлекс мочеиспускания, возникнув и не завершившись изгнанием мочи, затормаживается, пребывая в таком состоянии от нескольких минут до 1 ч и более, вплоть до наступления следующего цикла. Поскольку мочевой пузырь наполняется все сильнее, частота и выраженность рефлекса мочеиспускания возрастают все больше.

Став достаточно сильным, рефлекс мочеиспускания запускает другую рефлекторную реакцию, которая реализуется с помощью тормозного влияния *срамных нервов* на *наружный сфинктер уретры*. Если торможение будет преобладать над произвольными сигналами ЦНС, увеличивающими тонус наружного сфинктера, произойдет мочеиспускание. В противном случае мочевой пузырь будет наполняться до тех

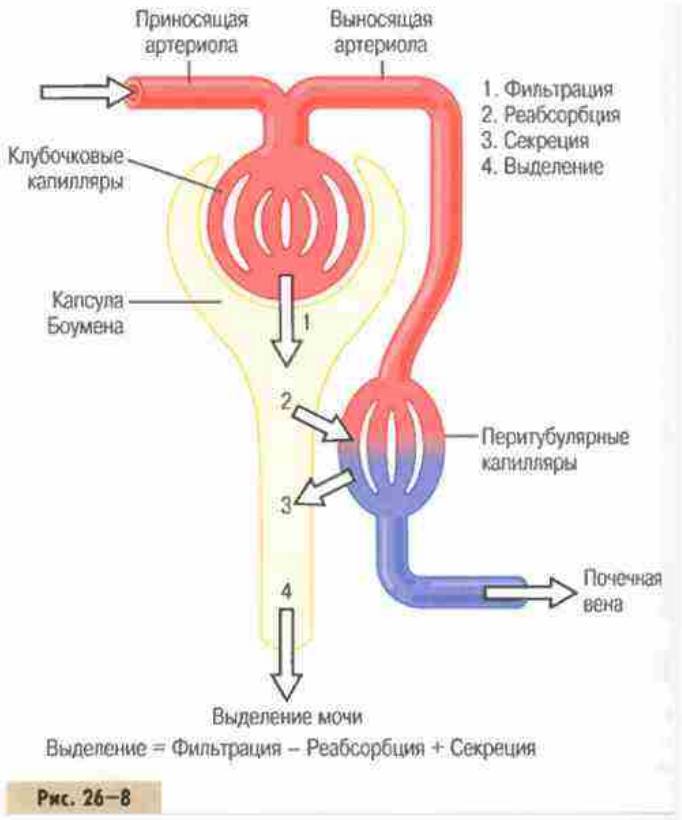


Рис. 26–8

Основные процессы в почке, определяющие состав мочи. Скорость выделения вещества с мочой равна быстроте его фильтрации за вычетом реабсорбции плюс секреция из канальцев в перитубулярные капилляры

пор, пока рефлекс мочеиспускания не станет более выраженным.

Способность головного мозга оказывать содействие или подавлять мочеиспускание

Рефлекс мочеиспускания относится к вегетативным рефлексам спинного мозга, однако его можно подавить или усилить с помощью высших отделов головного мозга, которые включают: (1) столовые центры, вызывающие стойкое *возбуждение* и *торможение, расположенные преимущественно в мосте*; (2) несколько центров, *расположенных в коре* и в основном выполняющих тормозную функцию, иногда способных оказывать и возбуждающее действие.

Рефлекс мочеиспускания является основой одноименного процесса, окончательная роль в его регуляции, однако, принадлежит высшим отделам ЦНС.

1. Центры, расположенные в головном мозге, способствуют постоянному слабому торможению рефлекса мочеиспускания. Торможение прекращается лишь при осознанном желании помочиться.
2. Высшие центры способны предотвратить мочеиспускание даже при начавшемся опорожнении пузыря посредством тонического сокращения наружного сфинктера, которое

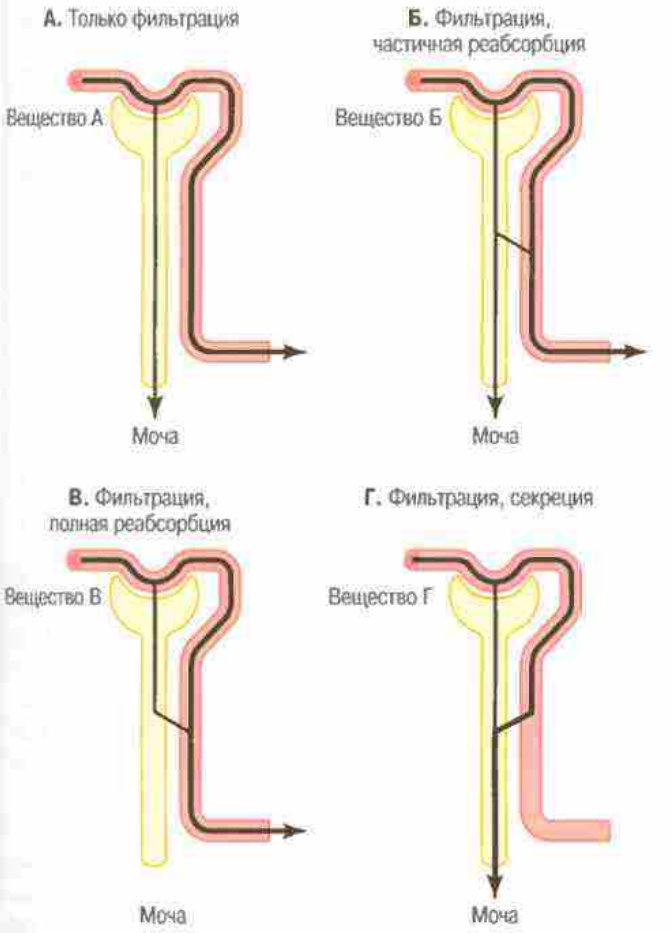


Рис. 26–9

Варианты функциональной активности почек по отношению к четырем гипотетическим веществам. **А.** Вещество свободно фильтруется, но не реабсорбируется. **Б.** Вещество свободно фильтруется и частично реабсорбируется обратно в кровь. **В.** Вещество свободно фильтруется, но с мочой не выделяется, поскольку полностью реабсорбируется из канальцев в кровь. **Г.** Вещество свободно фильтруется и не реабсорбируется, но секретируется в просвет канальцев в мочу из перитубулярных капилляров

продолжается вплоть до подходящего момента, когда мочеиспускание может быть вновь продолжено.

3. Корковые влияния могут содействовать активации центра мочеиспускания, расположенного в крестцовом отделе, и одновременному с ним торможению сокращения наружного сфинктера уретры, что может привести к мочеиспусканию наполненного пузыря.

Произвольное мочеиспускание обычно вызвано следующими причинами: произвольным сокращением брюшной стенки, которое способствует повышению давления внутри пузыря, попаданию мочи в область шейки и задней уретры, растяжению стенок, возбуждению механорецепторов, активации рефлекса мочеиспускания и одновременному торможению наружного сфинктера уретры. При мочеиспускании, как правило, пузырь опорожняется целиком, за редким исключением в нем остается более 5–10 мл мочи.

Нарушения мочеиспускания

Атония пузыря, вызванная повреждением чувствительных нервных волокон. При повреждении чувствительных нервных волокон, направляющихся от пузыря к спинному мозгу, вследствие блокады передачи информации о растяжении стенок рефлекторные сокращения мочевого пузыря не возникают. Несмотря на то, что двигательные волокна, снабжающие пузырь, а также нервные связи между элементами высших центров сохранены, больной теряет возможность контролировать мочеиспускание. Вместо периодического опорожнения наблюдается выраженное переполнение, во время которого моча по капелькам выделяется из уретры. Состояние носит название *недержания мочи вследствие переполнения пузыря.*

Обычно причиной атонии мочевого пузыря служит тяжелая травма крестцового отдела спинного мозга. Она также встречается при определенных заболеваниях, сопровождаемых повреждением задних корешков спинного мозга. Например, при сифилисе может возникать сдавливающий фиброз, разрушающий задние корешки. Такое состояние называют *спинной сухоткой*, поражение мочевого пузыря при этом носит название *табетического пузыря.*

Непроизвольный мочевой пузырь – состояние, возникающее вследствие повреждения спинного мозга с полным перерывом выше крестцового отдела. При травме спинного мозга с полным перерывом выше крестцового отдела (крестцовые сегменты при этом не повреждены) обычные рефлексы мочеиспускания могут сохраняться. Однако контроль их осуществления с помощью головного мозга становится невозможен. В период от первых дней до нескольких недель после травмы рефлексы мочеиспускания подавлены из-за спинального шока, вызванного потерей активирующих влияний от ствола и переднего мозга. Если при этом производить периодическое опорожнение мочевого пузыря, предотвращая его перерастяжение с помощью мочевого катетера, рефлекс мочеиспускания постепенно усиливается, вплоть до полного восстановления. Затем возникают и периодические опорожнения пузыря, носящие непредсказуемый характер. Некоторые больные сохраняют способность регулировать мочеиспускание путем раздражения кожи промежности (почесыванием или щекотанием), что иногда вызывает опорожнение пузыря.

Нейрогенно-расторможенный мочевой пузырь – состояние, вызванное недостатком тормозных сигналов от головного мозга. Это нарушение выражается в частом неконтролируемом мочеиспускании. Данное состояние возникает при повреждении путей, ответственных за проведение тормозных влияний, и встречается при частичном перерыве спинного мозга или повреждениях ствола. Благодаря сохраненным активирующим влияниям возбудимость нервных центров крестцового отдела остается повышенной, и даже небольшое скопление мочи в пузыре вызывает рефлекс мочеиспускания, способствуя его частому опорожнению.

Образование мочи путем фильтрации в клубочках, реабсорбции и секреции в канальцах почки

Скорость, с которой различные вещества выделяются в мочу, определяется суммой трех процессов (рис. 26–8): (1) клубочковой фильтрации; (2) реабсорбции веществ из канальцев в кровь; (3) секреции веществ из крови в канальцы. Формула выделения выглядит следующим образом:

Скорость выделения =
= Скорость фильтрации – Скорость реабсорбции + Скорость секреции.

Процесс выделения начинается с фильтрации капиллярами клубочков в капсулу Боумена большого количества жидкости, лишенной белка. Бóльшая часть веществ плазмы крови, за исключением белков, фильтруется свободно, поэтому концентрации веществ в фильтрате и плазме почти равны. Вследствие реабсорбции воды, а также отдельных растворенных веществ обратно в кровь, или благодаря секреции из перитубулярных капилляров в канальцы состав жидкости, покидающей капсулу Боумена по мере ее прохождения по канальцам нефрона, существенно меняется.

Рис. 26–9 отображает варианты функциональной активности почек в отношении четырех гипотетических веществ. На А вещество свободно фильтруется капиллярами, однако не реабсорбируется и не секретируется, поэтому интенсивность его выделения равна интенсивности фильтрации, что справедливо для таких продуктов метаболизма, как креатинин.

На Б вещество свободно фильтруется, однако частично реабсорбируется из канальцев в кровь. Следовательно, темпы выделения вещества почками меньше скорости фильтрации в клубочках. В данном случае формула выделения будет выглядеть так:

Выделение = Фильтрация – Реабсорбция.

Такая ситуация обычна для многих электролитов.

На В показано, что вещество свободно фильтруется, но не выделяется с мочой, поскольку оно, профильтровавшись, реабсорбируется из канальцев обратно в кровь. Таким способом в жидких средах организма сохраняются некоторые питательные вещества, такие как глюкоза и аминокислоты.

На Г вещество свободно фильтруется в капиллярах клубочка и не реабсорбируется, к тому же оно дополнительно секретируется из крови перитубулярных капилляров в канальцы. Этот вариант характерен для органических кислот и оснований, позволяя крови быстро от них очищаться, выделяясь в большом количестве с мочой. Скорость выделения в данном случае рассчитывается по формуле:

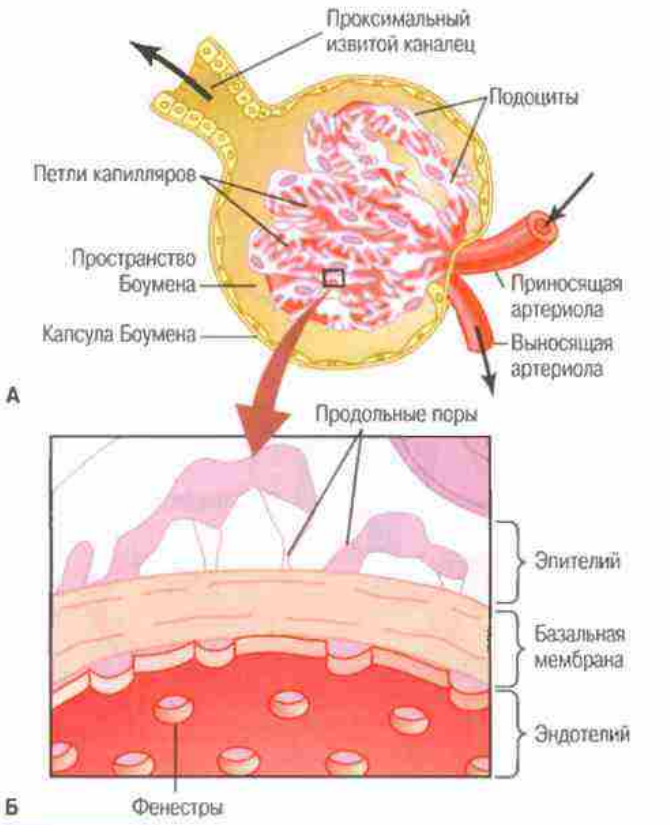


Рис. 26–10

А. Ультраструктура капилляра почечного клубочка. **Б.** Поперечное сечение мембраны почечного клубочка и его основных компонентов: эндотелия капилляра, базальной мембраны и эпителия (подоцитов)

Выделение = Фильтрация + Канальцевая секреция.

Для каждого вещества в плазме существует свое особое сочетание фильтрации, реабсорбции и канальцевой секреции. Скорость выделения вещества зависит от соотношения этих трех основных процессов в почке.

Фильтрация, реабсорбция и секреция различных веществ

В целом для образования мочи канальцевая реабсорбция в количественном отношении важнее секреции, однако канальцевая секреция играет значительную роль в поддержании содержания калия, ионов водорода и некоторых других ионов, выделяемых с мочой. Большинство веществ, от которых необходимо очистить кровь (это особенно касается таких продуктов обмена, как мочевина, креатинин, мочевая кислота и ураты), плохо реабсорбируются, поэтому они выделяются в мочу в большом количе-

Табл. 26–1

Фильтрационная способность капилляров клубочка к различным веществам в зависимости от молекулярной массы

Вещество	Молекулярная масса	Фильтрационная способность
Вода	18	1,0
Натрий	23	1,0
Глюкоза	180	1,0
Инулин	5500	1,0
Миоглобин	17000	0,75
Альбумин	69000	0,005

стве. Некоторые чужеродные вещества и препараты также плохо реабсорбируются, дополнительно секретируясь в просвет канальцев из перитубулярных капилляров, поэтому темпы выведения их из организма высоки. Электролиты, такие как натрий, хлор и ионы бикарбоната, напротив, хорошо реабсорбируются, поэтому в моче они появляются лишь в небольшом количестве. Несмотря на значительное содержание в клубочковом фильтрате некоторых питательных веществ, таких как аминокислоты и глюкоза, с мочой они не выделяются, поскольку полностью реабсорбируются в канальцах.

Каждый такой процесс (клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция или секреция) регулируется в зависимости от потребностей организма. Например, при избытке натрия скорость, с которой он фильтруется, возрастает, реабсорбируется при этом лишь его небольшая часть, поэтому возрастает и его выделение.

Для большинства веществ темпы фильтрации и реабсорбции намного превышают скорость выделения, поэтому минимальные сдвиги фильтрации или реабсорбции могут приводить к значительному изменению количества выделенного почками вещества. Например, увеличение скорости клубочковой фильтрации всего на 10% (со 180 до 198 л/сут) при неизменной реабсорбции увеличило бы объем мочи в 13 раз: с 1,5 до 19,5 л/сут. В действительности же для поддержания выделительных процессов на необходимом уровне все изменения фильтрации в клубочках обычно соответствуют реабсорбции.

По какой причине почки фильтруют и реабсорбируют столь значительное количество жидкости? Можно задать вопрос иначе: в чем смысл фильтрации и реабсорбции почками огромного объема жидкости и растворенных в ней веществ? Способность почек из-за интенсивной фильтрации быстро удалять продукты обмена из организма является одним из преимуществ высокой СКФ. Большинство продуктов жизнедеятельности плохо реабсорбируются в канальцах, поэтому метаболиты эффективно выводятся из организма за счет высокой СКФ.

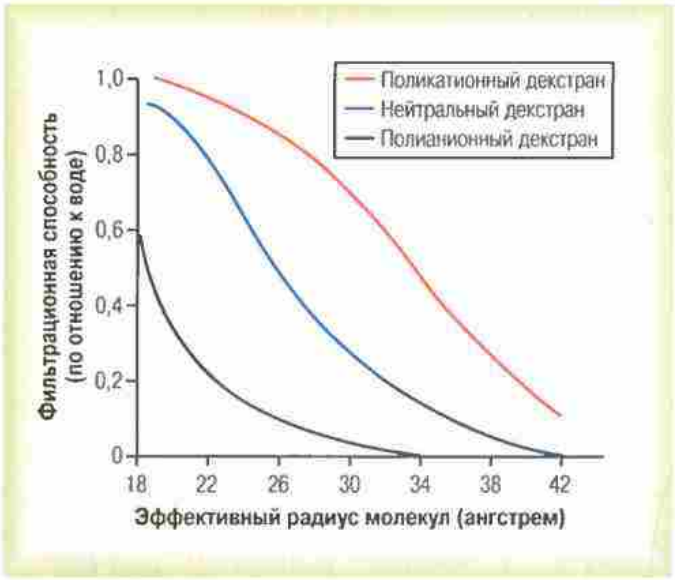


Рис. 26–11

Влияние размера и заряда молекул декстрана на способность проникать через почечный фильтр. Фильтрационная способность, равная 1, означает, что вещество фильтруется так же свободно, как вода, тогда как значение, равное 0, определяет, что вещество не фильтруется. Декстраны представляют собой полисахариды с различной массой, которые могут производиться либо в виде нейтральных, либо отрицательно заряженных молекул

Второе преимущество заключается в том, что благодаря такой высокой СКФ в почках жидкие среды организма за сутки обновляются многократно. Поскольку объем плазмы составляет около 3 л, а СКФ — 180 л/сут, вся плазма целиком может фильтроваться и подвергаться обработке почками около 60 раз в сутки. Высокий уровень СКФ позволяет почкам точно и четко контролировать объем и состав жидких сред организма.

Фильтрация в клубочках — первый этап образования мочи

Состав клубочкового фильтрата

Образование мочи начинается с фильтрации капиллярами клубочков большого количества жидкости в капсулу Боумена. Как и другие капилляры, сосуды клубочка относительно непроницаемы для белков, поэтому профильтрованная жидкость, называемая *первичной мочой*, практически не содержит белка, она также свободна от всех клеточных элементов, включая эритроциты.

Концентрации других составляющих первичной мочи, включая большинство солей и органических молекул, схожи с содержанием этих веществ в плазме. Исключениями из правил являются несколько низкомолекулярных веществ, таких как кальций и жирные кислоты, не спо-

Рис. 26–12

Сводная схема, на которой указаны силы, участвующие в клубочковой фильтрации. Приведенные приблизительные значения соответствуют показателям у здорового человека

собные к свободной фильтрации вследствие частичной связи с белками плазмы. Почти половина кальция в плазме и бóльшая часть жирных кислот связаны с белками, поэтому эти вещества не проходят через почечный фильтр.

СКФ составляет около 20% почечного плазмотока

Как и в других капиллярах, СКФ определяется: (1) соотношением между гидростатическим и онкотическим давлениями, действующими через стенку капилляра; (2) коэффициентом фильтрации в капилляре ($K_Ф$), определяемым проницаемостью мембраны и площадью поверхности капилляров. Капилляры клубочка отличает значительно больший, по сравнению с другими, объем фильтрации вследствие высокого уровня гидростатического давления и значительного $K_Ф$. В среднем СКФ у взрослого человека составляет 125 мл/мин или 180 л/сут. Часть плазмы, которая подвергается фильтрации в почках (фракция фильтрации), составляет величину 0,2. Это означает, что 20% плазмы, проходящей через почки, фильтруется в клубочках. Фракцию фильтрации рассчитывают по формуле:

$$\text{Фракция фильтрации} = \frac{\text{СКФ}}{\text{Объем плазмотока через почку}}.$$

Мембрана капилляров клубочков

Мембрана капилляров клубочков — трехслойная (у других капилляров — двуслойная) и состоит из: (1) *эндотелия* капилляра; (2) *базальной мембраны*; (3) слоя *эпителиальных клеток* (*подоцитов*), окружающих наружную поверхность базальной мембраны капилляров (рис. 26–10). Эти слои, соединенные вместе, создают фильтрационный барьер, который, несмотря на трехслойность, способен пропускать в сотни раз больше воды и растворенных веществ, чем в обычном капилляре. Даже при высоких темпах фильтрации мембрана клубочков непроницаема для белков.

Высокие параметры фильтрации в мембране клубочка отчасти обусловлены ее особенностями. *Эндотелий* капилляров содержит тысячи небольших отверстий, называемых *фенестрами*, схожих по строению с фенестрированными капиллярами, обнаруженными в печени. Несмотря на значительный размер фенестр, эти отверстия непроницаемы для белков, т.к. эндотелиоцитам присущ отрицательный заряд, препятствующий проникновению белков.

Окруженная эндотелием *базальная мембрана* содержит сеть фибрилл коллагена и протеогликанов, между волокнами сети имеются большие промежутки, через которые могут проникать вода и небольшие молекулы растворенных веществ. Базальная мембрана успешно препятствует фильтрации белков плазмы — отчасти за счет высокого отрицательного заряда, связанного с протеогликанами.

Завершающая часть мембраны клубочка представлена слоем эпителиальных клеток, образующих прерывистую наружную выстилку клубочка. Эти клетки образуют отростки в виде ножек, оплетающих наружную поверхность капилляров (см. рис. 26–10). Между ножками расположены промежутки, называемые *продольными порами*, через которые перемещается первичная моча. Эпителиальные клетки, которые также заряжены отрицательно, дополнительно ограничивают фильтрацию белков. Таким образом, проникновение белков в первичную мочу предотвращается с помощью всех слоев мембраны клубочка.

Фильтрационная способность клубочка обратно пропорциональна размеру частиц растворенного вещества. Мембрана клубочка толще, чем у большинства капилляров, однако она более проницаема, поэтому фильтрация жидкости происходит более интенсивно. Несмотря на высокую скорость фильтрации, проницаемость фильтра клубочков избирательна и определяется такими свойствами молекул растворенного вещества, как размер и электрический заряд.

В табл. 26–1 приведены данные по фильтрации веществ с различной молекулярной массой. Фильтрационная способность, равная 1, означает, что вещество фильтруется так же свободно, как и вода, значение же 0,75 определяет, что вещество фильтруется с интенсивностью в 75%.

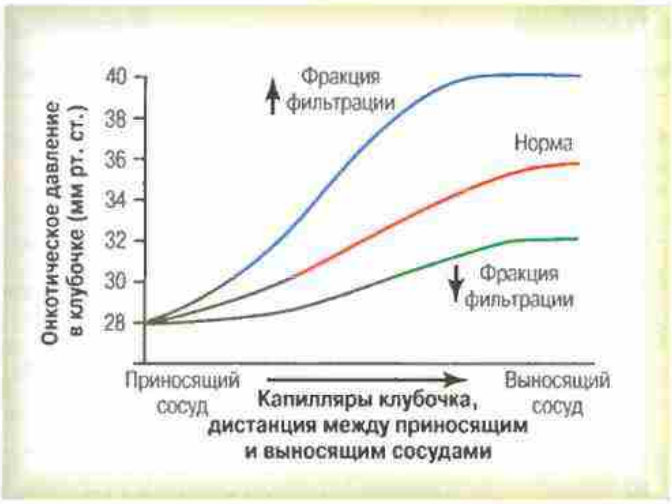


Рис. 26–13

Возрастание онкотического давления в плазме капилляра клубочков. В норме около 1/5 жидкости в капиллярах клубочков, фильтруясь, попадает в капсулу Боумена, белки же не фильтруются, таким образом в просвете капилляров их концентрация увеличивается. Увеличение фракции фильтрации (скорость клубочковой фильтрации/плазмоток в почке) увеличивает величину онкотического давления по ходу капилляров клубочков, снижение фракции фильтрации обладает противоположным эффектом

Отметим, что электролиты, такие как натрий, и небольшие органические молекулы, как глюкоза, фильтруются свободно. Если значение молекулярной массы вещества приближается к альбумину, способность проходить через фильтр резко снижается, становясь равной нулю.

Крупные, несущие отрицательный заряд молекулы фильтруются хуже, чем положительно заряженные молекулы такого же размера. Диаметр молекулы альбумина плазмы составляет около 6 нм, тогда как предполагаемый размер пор почечного фильтра — около 8 нм (80 ангстрем). Фильтрация альбумина ограничена, поскольку его молекулы заряжены отрицательно и отталкиваются от одноименно заряженной поверхности почечного фильтра, обусловленного протеогликанами мембраны капилляров клубочка.

На рис. 26–11 показано, как наличие электрического заряда влияет на фильтрацию декстранов с различной молекулярной массой. Декстраны представляют собой полисахариды, которые производятся в виде либо нейтральных, либо отрицательно заряженных молекул. Отметим, что для всех молекул, независимо от их радиуса, положительно заряженные частицы фильтруются гораздо легче частиц, несущих отрицательный заряд. Нейтральные декстраны фильтруются интенсивнее, чем полисахариды с той же молекулярной массой, но заряженные отрицательно. Причиной различий в фильтрации является отрицательный заряд базальной мембраны и подоцитов, в значительной степени благодаря которому фильтрация крупных, отрицательно заряженных молекул, включая белки плазмы крови, ограничивается.

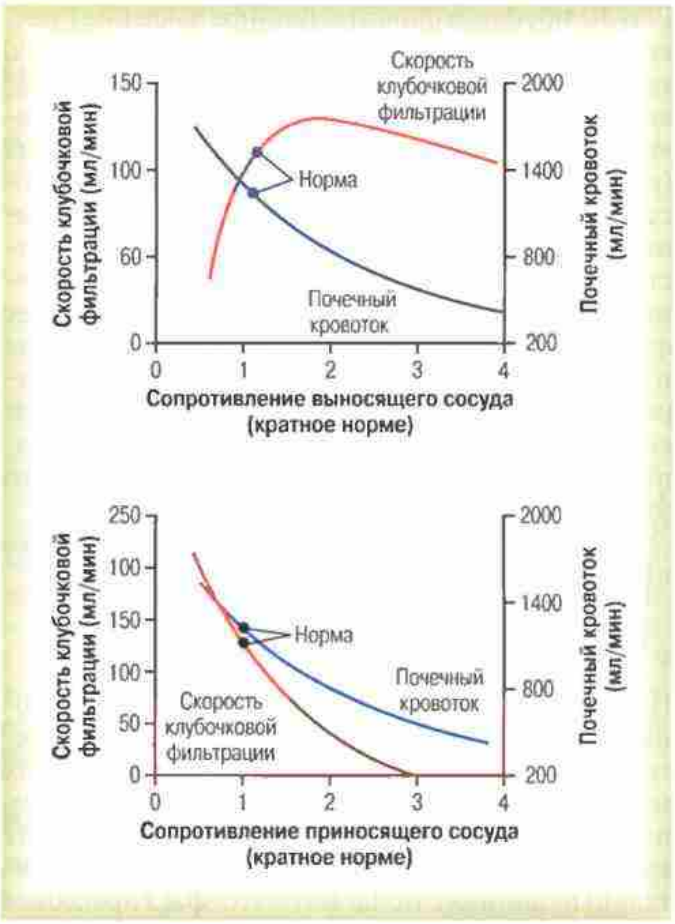


Рис. 26–14

Влияние изменения сопротивления приносящей или выносящей артериолы на скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток

При некоторых заболеваниях почек базальная мембрана почечного фильтра теряет отрицательный заряд. Потеря происходит даже до выявления значительной патологии на гистологическом уровне и относится к *нефропатии минимальных изменений*. В результате утраты базальной мембраной отрицательного заряда в мочу путем фильтрации попадают белки с небольшой молекулярной массой, главным образом альбумин. Такое состояние носит название *протеинурии*, или *альбуминурии*.

Факторы, определяющие СКФ

СКФ определяется: (1) *результирующим фильтрационным давлением*, которое складывается из гидростатического и онкотического давлений по обе стороны мембран клубочка; (2) коэффициентом фильтрации ($K_Ф$) в клубочках. Формула выглядит следующим образом:

$$СКФ = K_Ф \times \text{Результирующее фильтрационное давление.}$$

Результирующее фильтрационное давление представляет сумму всех сил — как способствующих, так и препятствующих фильтрации. Оно определяется уровнями гидростатического и онкотического давлений по обе стороны мембраны (рис. 26–12). Эти силы включают: (1) способствующее фильтрации гидростатическое давление в капиллярах клубочка ($P_К$); (2) препятствующее фильтрации гидростатическое давление в капсуле Боумена ($P_Б$); (3) препятствующее фильтрации онкотическое давление белков плазмы крови ($\pi_О$); (4) способствующее фильтрации коллоидно-осмотическое давление белков в капсуле Боумена ($\pi_Б$). В норме концентрация белка в первичной моче настолько мала, что этим давлением пренебрегают.

Следовательно, формула СКФ может быть выражена следующим образом:

$$СКФ = K_Ф \times (P_К - P_Б - \pi_О + \pi_Б).$$

Нормальные значения величин, устанавливающие СКФ у человека, прямыми методами зарегистрированы не были. Несмотря на это, их можно определить косвенно — по значениям, полученным на лабораторных животных, таких как собака и крыса. Опираясь на экспериментальные данные, полагают, что факторы, способствующие и препятствующие фильтрации в почке человека, имеют следующие величины (см. рис. 26–12).

	мм рт. ст.
Силы, способствующие фильтрации	
Гидростатическое давление в капиллярах клубочка	60
Коллоидно-осмотическое давление в капсуле Боумена	0
Силы, препятствующие фильтрации	
Гидростатическое давление в капсуле Боумена	18
Онкотическое давление в капиллярах клубочка	32
Результирующее фильтрационное давление = = 60 − 18 − 32 = +10 мм рт. ст.	

В зависимости от физиологического состояния организма некоторые значения могут изменяться существенно, тогда как другие, как изложено далее, изменяются лишь при патологии.

Увеличение коэффициента фильтрации в клубочках приводит к возрастанию СКФ

$K_Ф$ — величина, учитывающая проницаемость и площадь фильтрационной поверхности капилляров клубочка. Напрямую его измерить невозможно, но из косвенных экспериментальных данных его рассчитывают как отношение скорости клубочковой фильтрации к результирующему фильтрационному давлению:

$$K_Ф = СКФ/Результирующее\ фильтрационное\ давление.$$

Поскольку СКФ для обеих почек — около 125 мл/мин, а результирующее фильтрационное давление составляет 10 мм рт. ст., нормальная величина $K_Ф$, рассчитанная по формуле, равна 12,5 мл/мин/мм рт. ст. Когда $K_Ф$ рассчитывают на 100 г массы почки, он составляет около 4,2 мл/мин/мм рт. ст., что выше подобных коэффициентов для других капилляров почти в 400 раз. В среднем $K_Ф$ во многих других тканях организма составляет лишь 0,01 мл/мин/мм рт. ст. на 100 г ткани. Такое высокое значение $K_Ф$ в почке определяется очень большой скоростью фильтрации жидкости.

Несмотря на то, что высокий $K_Ф$ способствует возрастанию СКФ, а низкий — снижению, изменение $K_Ф$, по всей видимости, не является основным определяющим моментом в повседневной регуляции СКФ. Однако при некоторых заболеваниях наблюдается снижение $K_Ф$ либо за счет уменьшения числа функционирующих капилляров в клубочках (таким образом снижается площадь фильтрационной поверхности), либо в результате утолщения стенок капилляров и снижения проницаемости. Например, тяжелая артериальная гипертония и сахарный диабет сопровождаются постепенным снижением $K_Ф$ вследствие утолщения базальных мембран капилляров клубочков, что в результате приводит к полной потере функций пораженных капилляров.

Табл. 26–2

Факторы, способные снижать скорость клубочковой фильтрации

Механизмы*	Физиологические/патологические причины
↓ $K_Ф$ → ↓ СКФ	Заболевания почек, сахарный диабет, артериальная гипертония
↑ $P_Б$ → ↓ СКФ	Непроходимость мочевых путей (например, мочевой камень)
↑ $\pi_О$ → ↓ СКФ	↓ кровотока в почке, увеличение содержания белка в плазме
↓ $P_К$ → ↓ СКФ	
↓ АД → ↓ $P_К$	↓ артериального давления (эффект слабый вследствие механизма саморегуляции)
↓ $R_Э$ → ↓ $P_К$	↓ ангиотензина II (препараты, блокирующие образование ангиотензина II)
↑ $R_А$ → ↓ $P_К$	↑ тонуса симпатической нервной системы, гормоны с сосудосуживающим действием (например, норадреналин, эндотелин)

* Противоположные влияния обычно повышают СКФ.
$K_Ф$ — коэффициент фильтрации в клубочках, $P_Б$ — гидростатическое давление в капсуле Боумена, $\pi_О$ — онкотическое давление плазмы в клубочках, $P_К$ — гидростатическое давление в клубочках, АД — системное артериальное давление, $R_Э$ — сопротивление в выносящей артериоле, $R_А$ — сопротивление в приносящей артериоле.

Табл. 26–3

Приблизительные значения давления и сопротивления в сосудах почки в норме

Сосуд	Давление в сосуде (мм рт. ст.)		Общее сопротивление в сосудах почки (%)
	начало	конец	
Почечная артерия	100	100	~0
Долевые, огибающие и междольковые артерии	~100	85	~16
Приносящая артериола	85	60	~26
Капилляры клубочков	60	59	~1
Выносящая артериола	59	18	~43
Перитубулярные капилляры	18	8	~10
Долевые, междольковые и огибающие вены	8	4	~4
Почечные вены	4	~4	~0

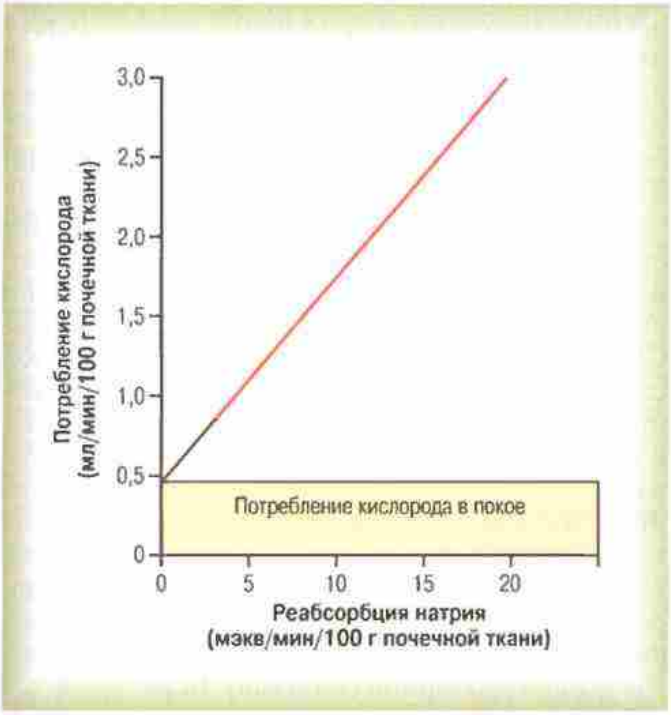


Рис. 26–15

Взаимосвязь между потреблением кислорода и реабсорбцией натрия в почке собаки [Kramer K., Deetjen P. Relation of renal oxygen consumption to blood supply and glomerular filtration during variations of blood pressure. Pflugers Arch Physiol 271:782, 1960]

Возрастание гидростатического давления в капсуле Боумена снижает СКФ

Прямое измерение давления в капсуле Боумена и различных частях проксимального извитого канальца микропипеткой предполагает, что примерное значение давления в капсуле Боумена у человека в норме составляет 18 мм рт. ст. Увеличение давления в капсуле Боумена приведет к снижению СКФ, тогда как его уменьшение увеличивает СКФ. В норме изменения давления в капсуле Боумена не являются самостоятельным механизмом регуляции СКФ.

При некоторых патологических состояниях, сопровождаемых непроходимостью мочевых путей, давление в капсуле Боумена может значительно возрастать, приводя к значительному снижению СКФ. Например, осаждение солей кальция или мочевой кислоты может приводить к образованию мочевых камней, закупоривающих мочевые пути, чаще — в области мочеточников, что ведет к увеличению давления в капсуле Боумена. Это снижает СКФ и в итоге, если не восстановить проходимость мочевых путей, даже приводит к разрушению почки.

Возрастание онкотического давления в капиллярах клубочков снижает СКФ

Поскольку кровь из приносящей артериолы проходит через капилляры клубочка, направляясь к выносящему сосуду, концентрация белка возрастает примерно на 20% (рис. 26–13). Причиной роста онкотического давления является поступление примерно 1/5 объема жидкости из капилляров в капсулу Боумена, при этом белки в просвете капилляров клубочков концентрируются, поскольку не попадают в первичную мочу. Предположим, что онкотическое давление в плазме на входе в клубочек в норме составляет 28 мм рт. ст., достигая на выходе величины 36 мм рт. ст. Следовательно, онкотическое давление в капиллярах клубочка составит в среднем около 32 мм рт. ст.

Итак, на онкотическое давление влияют два фактора: (1) онкотическое давление белков плазмы крови; (2) объем плазмы, которая подвергается фильтрации в капиллярах клубочков (фракция фильтрации). Увеличение онкотического давления в артериальной крови увеличивает онкотическое давление в клубочках, что, в свою очередь, снижает СКФ.

Увеличение фракции фильтрации также ведет к концентрированию белков и увеличивает онкотическое давление в клубочке (см. рис. 26–13). Поскольку фракция фильтрации определяется отношением СКФ к объему почечного плазмотока, она может быть увеличена за счет либо возрастания СКФ, либо снижения плазмотока. Например, снижение почечного плазмото-

ка без первичных изменений СКФ будет способствовать увеличению фракции фильтрации, возрастанию онкотического давления и падению СКФ. По этой причине изменения почечного кровотока независимо от колебаний гидростатического давления в клубочках способны оказывать влияние на СКФ.

При возрастании почечного кровотока в клубочках вначале фильтруется небольшое количество плазмы, приводя к медленному возрастанию онкотического давления в капиллярах клубочков и слабому снижению СКФ. *Таким образом, даже при постоянном уровне гидростатического давления в клубочках увеличение снабжения клубочков кровью ведет к возрастанию СКФ; уменьшение кровотока в почках приводит к уменьшению СКФ.*

Возрастание гидростатического давления в клубочках увеличивает СКФ

В норме гидростатическое давление в капиллярах клубочков равно приблизительно 60 мм рт. ст. Колебание давления в клубочках имеет первостепенное значение в регуляции СКФ. Возрастание давления увеличивает СКФ, а снижение — уменьшает.

Гидростатическое давление в капиллярах клубочка определяется тремя переменными, каждая из которых находится под физиологическим контролем: (1) *артериальное давление*; (2) *сопротивление приносящей артериолы*; (3) *сопротивление выносящей артериолы.*

Возрастание артериального давления способствует увеличению гидростатического давления в клубочках и, следовательно, увеличению СКФ. (Как обсуждалось ранее, данный эффект компенсируется с помощью механизма саморегуляции, деятельность которого направлена на поддержание давления в клубочке на относительно постоянном уровне, поскольку артериальное давление периодически изменяется.)

Увеличение сопротивления при сужении приносящих сосудов снижает гидростатическое давление в клубочках и уменьшает СКФ. Напротив, расширение приносящих сосудов приводит к увеличению обоих параметров: гидростатического давления и СКФ (рис. 26–14).

Сужение выносящих артериол увеличивает сопротивление на входе из клубочка, что приводит к возрастанию давления в клубочках, а поскольку увеличение сопротивления выносящего сосуда незначительно уменьшает кровоток в почке, СКФ увеличивается незначительно (см. рис. 26–14). Однако сужение выносящего сосуда также снижает почечный кровоток, и фракция фильтрации и онкотическое давление в клубочке возрастают. Следовательно, при сильном сужении выносящих артериол (сопротивление увеличивается более чем в 3 раза) эффект от повышения онкотического давления превышает увеличение гидростатического давления в клубочках. При этом *результирующая сила*, обеспечивающая фильтрацию, фактически снижается, приводя к уменьшению СКФ.

Следовательно, сужение приносящего сосуда оказывает на СКФ двоякий эффект. При умеренной вазоконстрикции наблюдается небольшое увеличение СКФ, однако при сильном спазме СКФ снижается. Первопричиной снижения СКФ служит следующий механизм: поскольку сужение приносящего сосуда становится все сильнее и содержание белка в капиллярах клубочка возрастает, возникает быстрое нелинейное увеличение онкотического давления, вызванное эффектом Доннана: чем выше концентрация белка, тем быстрее растет онкотическое давление, поскольку осмотическое действие белков усиливается в результате присоединения к белкам плазмы различных ионов (см. главу 16).

В заключение определим, что сужение приносящей артериолы снижает СКФ, а эффект от сужения выносящей артериолы зависит от степени вазоконстрикции: при небольшом сужении СКФ увеличивается, однако сильный спазм (при увеличении сопротивления более чем в 3 раза) способствует уменьшению СКФ.

В табл. 26–2 приведены итоговые сведения по факторам, способным снижать СКФ.

Табл. 26–4

Гормоны и биологически активные вещества, влияющие на скорость клубочковой фильтрации

Гормон или биологически активное вещество	Влияние на СКФ
Норадреналин	↓
Адреналин	↓
Эндотелин	↓
Ангиотензин II	↔ (препятствует ↓)
Оксид азота эндотелиального происхождения	↑
Простагландины	↑

Кровоток в почке

У мужчины массой 70 кг кровоток через обе почки составляет в среднем около 1100 мл/мин, т.е. около 22% сердечного выброса. Принимая во внимание, что масса почек составляет примерно лишь 0,4% массы тела, очевидно, что по сравнению с другими органами кровоснабжение почек крайне высокое.

Как и в других тканях, кровь снабжает почки питательными веществами и удаляет продукты жизнедеятельности. Однако такой высокий уровень кровоснабжения намного превышает потребности. Целью такого чрезмерного кровото-

ка является снабжение клубочка большим количеством плазмы, благодаря фильтрации которой обеспечивается тонкая регуляция объема жидких сред и концентрации растворенных в ней веществ. Как можно ожидать, механизмы регуляции почечного кровотока тесно связаны с регуляцией СКФ и выделительными функциями почек.

Почечный кровоток и потребление кислорода

Ткань почек потребляет в 2 раза больше кислорода на 1 г массы ткани по сравнению с головным мозгом, а объем кровотока в почках почти в 7 раз выше, чем в мозге. Таким образом, доставка кислорода кровью к почкам намного выше их метаболических потребностей, о чем свидетельствует очень низкая по сравнению с другими тканями артериовенозная разница парциальных давлений кислорода.

Значительная часть кислорода используется почками в процессе интенсивной реабсорбции натрия почечными канальцами. Если кровоток и СКФ снижаются, то натрия фильтруется и реабсорбируется меньше, на что затрачивается меньшее количество кислорода. Следовательно, потребление кислорода почкой меняется пропорционально реабсорбции в канальцах, что, в свою очередь, тесно связано с СКФ и скоростью фильтрации натрия (рис. 26–15). При полном прекращении фильтрации реабсорбция натрия также прекращается, потребление кислорода снижается до уровня, приблизительно равного 1/4 нормы. Такое остаточное потребление отражает основные метаболические потребности клеточной массы почек.

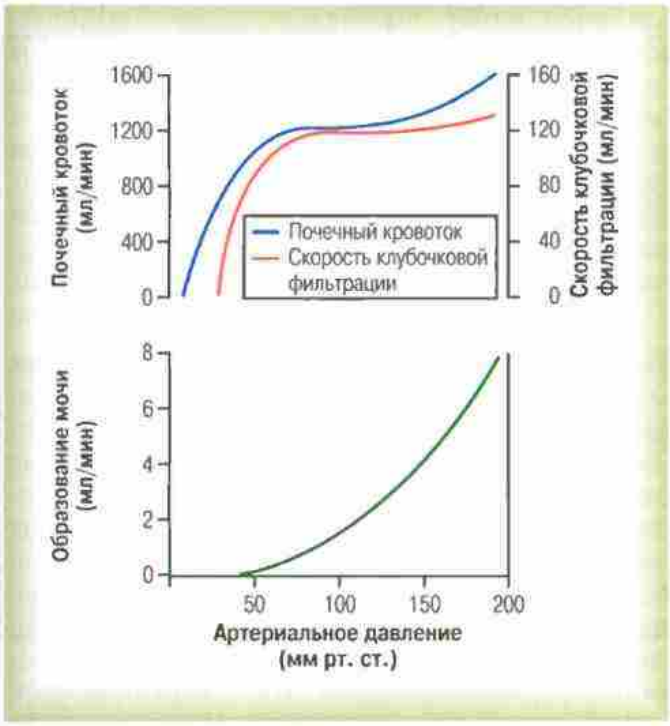


Рис. 26–16

Саморегуляция почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Недостаточность механизмов саморегуляции в процессе мочеобразования при изменении давления в почечной артерии

Факторы, определяющие почечный кровоток

Кровоток в почках определяется градиентом давления в почечных сосудах (различием между уровнями давления в почечной артерии и в почечной вене), деленным на общее сопротивление всех почечных сосудов:

$$\frac{\text{Давление в почечной артерии} - \text{Давление в почечной вене}}{\text{Общее сопротивление}}.$$

Давление в почечной артерии почти равно системному артериальному давлению, а в почечной вене в большинстве случаев — около 3–4 мм рт. ст. Как и в других сосудах, общее сопротивление сосудов почки определяется суммой сопротивлений каждого сосудистого сегмента, включая артерии, артериолы, капилляры и вены (см. табл. 26–3).

Бóльшая часть сопротивления сосудов почки определяется тремя основными сегментами: междольковыми артериями, приносящими и выносящими артериолами. Сопротивление данных сосудов регулируется симпатическим отделом автономной нервной системы, различными гормонами, а также местными внутрипочечными механизмами, о которых пойдет речь далее. Увеличение сопротивления в любом из указанных сегментов способствует снижению кровотока в почке, тогда как уменьшение сопротивления приводит к усилению кровотока в почке, если при этом остаются постоянными уровни давления в почечной артерии и вене.

Хотя изменения системного артериального давления имеют влияние на кровоснабжение почек, почки сами обладают эффективными механизмами поддержания кровотока и СКФ на относительно постоянном уровне при колебаниях артериального давления в диапазоне от 80 до 170 мм рт. ст., что носит название *саморегуляции*. Способность к саморегуляции полностью определяется внутрипочечными механизмами, которые будут обсуждены далее.

Кровоток в прямых сосудах мозгового слоя почки гораздо ниже, чем в корковом слое

Основная доля кровоснабжения в почках приходится на наружную часть — корковый слой.

Мозговой слой потребляет около 1–2% общего объема кровотока. Он обеспечивается за счет особых отделов перитубулярных капилляров, называемых *прямыми сосудами*. Эти сосуды проходят в глубь мозгового слоя и возвращаются назад в корковый слой параллельно петлям Генле, где затем вливаются в венозную сеть. Прямые сосуды играют важную роль в концентрировании мочи почкой (см. главу 28).

Физиологический контроль фильтрации в клубочках и почечного кровотока

Наиболее важные факторы, изменения которых способны влиять на СКФ, находятся под физиологическим контролем. Факторы включают: гидростатическое давление в клубочке и онкотическое давление в его капиллярах. Колебания значений данных факторов, в свою очередь, вызваны симпатической регуляцией, гормонами и вазоактивными веществами, выделяемыми почками и оказывающими местное действие, а также другими внутрипочечными системами обратной связи.

Активация симпатического отдела автономной нервной системы снижает СКФ

Практически все кровеносные сосуды почек, включая приносящие и выносящие артериолы, обильно иннервированы симпатическими волокнами. Сильная активация почечных симпатических нервов способна приводить к спазму почечных артериол, снижению кровоснабжения почек и СКФ. Умеренная и слабая стимуляция оказывает незначительное воздействие на кровоток в почках и СКФ. Например, рефлекторная активация симпатического отдела автономной нервной системы вследствие небольшого снижения артериального давления в области синокаротидной зоны или сосудов легких рецепторов каротидного синуса, а также сосудистых рефлексогенных зон практически не влияет на почечный кровоток или СКФ.

Симпатические нервы, иннервирующие почки, становятся важными факторами снижения СКФ при тяжелых острых нарушениях, продолжающихся минуты или часы. Нарушения могут быть спровоцированы оборонительной реакцией, ишемией мозга или тяжелой кровопотерей.

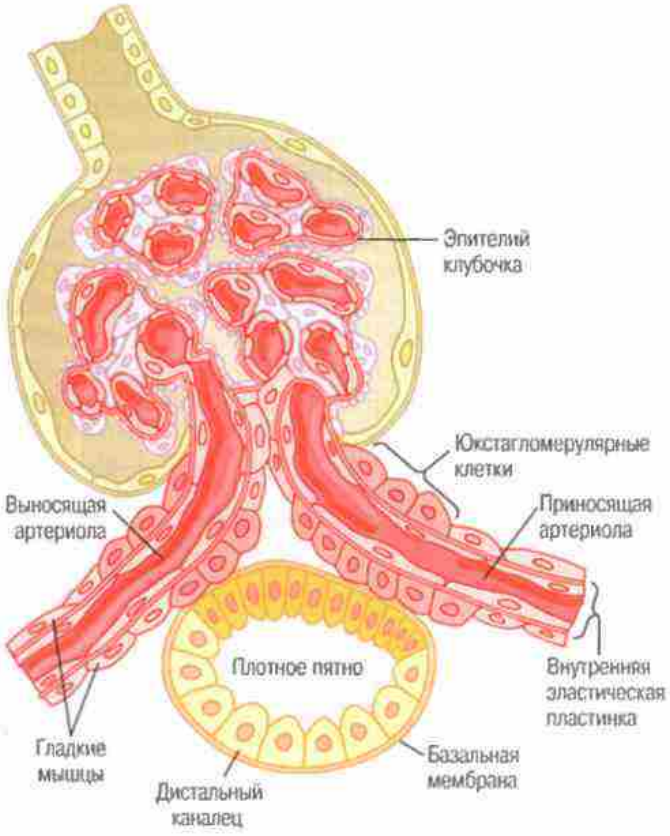


Рис. 26–17

Структура юкстагломерулярного аппарата, демонстрация его возможной роли в регуляции функционирования нефрона с помощью механизмов обратной связи

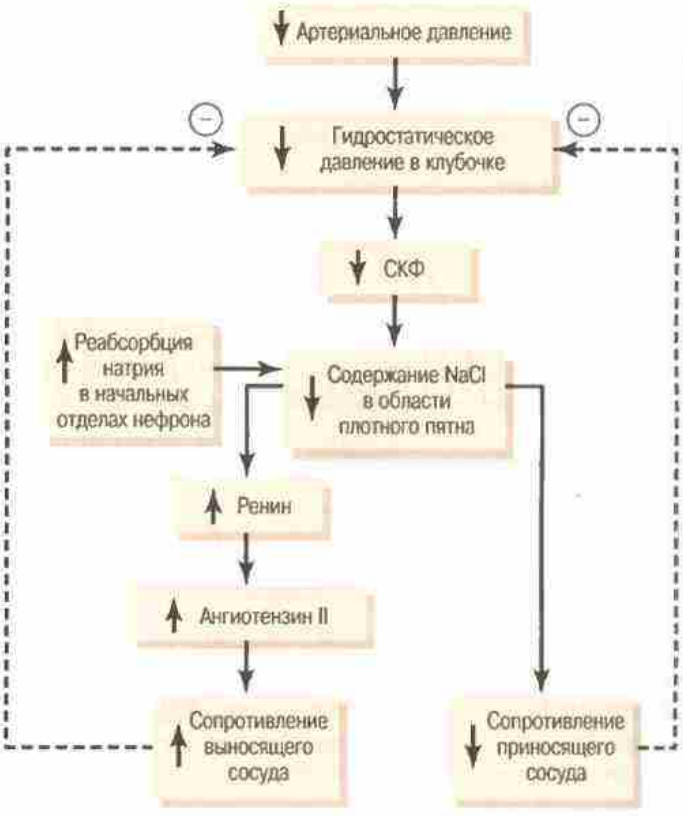


Рис. 26–18

Механизм обратной связи, реализуемый клетками плотного пятна, позволяющий самостоятельно регулировать гидростатическое давление и скорость клубочковой фильтрации при снижении давления в почечной артерии

Симпатический тонус не оказывает существенного влияния на кровоток в почке здорового человека в покое.

Контроль кровообращения в почках с помощью гормонов и биологически активных веществ

Некоторые гормоны и биологически активные вещества способны влиять на СКФ и кровоток в почках. Данные по ним приведены в табл. 26–4.

Норадреналин, адреналин и эндотелин сужают сосуды почки и снижают СКФ. Гормоны, сужающие приносящую и выносящую артериолы, снижают СКФ и почечный кровоток. Они включают *норадреналин* и *адреналин*, вырабатываемые мозговым веществом надпочечников. В целом между уровнем этих гормонов в крови и активностью симпатического отдела автономной нервной системы наблюдаются параллели. Таким образом, норадреналин и адреналин, за исключением экстремальных состояний (например, тяжелой кровопотери), оказывают слабое влияние на гемодинамику почки.

Другое сосудосуживающее вещество — *эндотелин* — является пептидом. Он может выделяться клетками поврежденного эндотелия сосудов почки, а также других тканей. Физиологическая роль данного биологически активного вещества до конца не выяснена. Однако оно может участвовать в остановке кровотечения при обширной травме сосудистой стенки, когда поврежденный эндотелий высвобождает этот мощный вазоконстриктор. Уровень эндотелина в плазме также увеличивается при определенной патологии, связанной с повреждением сосудов, например при позднем токсикозе у беременных, острой почечной недостаточности, хронической уремии. При данной патологии эндотелин способен вносить вклад в сужение почечных сосудов и снижать СКФ.

Ангиотензин II сужает выносящие артериолы. Сильный вазоконстриктор *ангиотензин II* может считаться как гормоном, так и биологически активным веществом местного действия, поскольку формируется как в сосудах почки, так и в системном кровотоке. Поскольку ангиотензин II преимущественно сужает выносящую артериолу, увеличение его концентрации приводит к возрастанию гидростатического давления в клубочке, между тем как кровоток в почке снижается. Следует запомнить, что увеличение образования ангиотензина II обычно происходит при падении артериального давления или уменьшении объема крови, что ведет к снижению СКФ. В данных условиях возросший уровень ангиотензина II благодаря сужению выносящей артериолы помогает *предотвратить* падение гидростатического давления в клубочках и снижение СКФ. Тем не менее, одновременно происходит снижение кровотока в почке, вызванное сужением выносящего сосуда, что уменьшает ток крови через перитубулярные капилляры, а это, в свою очередь, приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды (см. главу 27).

Так, увеличение концентрации ангиотензина II, например при питании продуктами с низким содержанием соли или в результате кровопотери, помогает сохранять СКФ и поддерживать в норме процесс выделения метаболитов, таких как мочевина и креатинин, выведение которых зависит от фильтрации в клубочках. В то же время сужение выносящих сосудов, вызванное ангиотензином II, увеличивает реабсорбцию натрия и воды в канальцах, что способствует восстановлению объема крови и артериального давления. Эффект ангиотензина II, способствующий «самоподдержанию» СКФ, обсуждается в этой главе далее.

Оксид азота эндотелиального происхождения снижает сопротивление сосудов почки и увеличивает СКФ. Биологически активное вещество, уменьшающее сопротивление сосудов почки и выделяемое эндотелием повсеместно, называют *оксидом азота эндотелиального происхождения*. Уровень продукции оксида азота важен для поддержания нормальной вазодилатации в почке. Расширение сосудов позволяет почкам выделять нормальное количество натрия и воды. Таким образом, использование препаратов, снижающих образование оксида азота, увеличивает сопротивление сосудов почки, снижает СКФ и выделение натрия, приводя в итоге к увеличению артериального давления. У некоторых больных с повышенным артериальным давлением нарушение продукции оксида азота может быть причиной вазоконстрикции в почке и сопровождается увеличением артериального давления.

Простагландины и брадикинин способствуют увеличению СКФ. Гормоны и биологически активные вещества, простагландины (PGE_2 и PGI_2) и брадикинин, вызывают расширение сосудов и увеличение кровотока совместно с СКФ. Подробнее о данных веществах см. главу 17. Хотя данные вазодилататоры в норме не играют важной роли в регуляции почечного кровотока или СКФ, они могут быть своеобразным буфером, смягчающим вазоконстрикторное действие симпатических нервов или ангиотензина II, особенно у приносящей артериолы.

Противодействуя сужению приносящего сосуда, простагландины могут содействовать предотвращению снижения СКФ и уменьшению кровоснабжения почек. При стрессе, например после кровопотери или хирургического вмешательства, употребление нестероидных противовоспа-

лительных препаратов (например, аспирина, который тормозит синтез простагландинов) может привести к значительному снижению СКФ.

Саморегуляция СКФ и кровообращение в почке

Внутрипочечные механизмы обратной связи в норме поддерживают относительное постоянство почечного кровотока и СКФ несмотря на значительные колебания артериального давления. Эти механизмы функционируют и в препарате изолированной почки, независимой от других систем. Такое относительное постоянство СКФ и почечного кровотока является *саморегуляцией* (рис. 26–16).

Главной задачей саморегуляции кровотока в большинстве других тканей, исключая почки, является поддержание нормального уровня доставки кислорода и питательных веществ и удаление продуктов жизнедеятельности при колебаниях артериального давления. В почках обычный уровень кровоснабжения намного выше, чем требуется для выполнения перечисленных функций. Главной задачей саморегуляции в почках является поддержание относительного постоянства СКФ и предоставление почкам возможности осуществлять точный контроль над выделением воды и растворенных веществ. СКФ в норме регулируется самостоятельно (т.е. остается относительно постоянным) при значительных колебаниях артериального давления в связи с обычной деятельностью человека. Например, колебания артериального давления в пределах от 75 до 160 мм рт. ст. изменяет СКФ всего на несколько процентов. В целом почечный кровоток саморегулируется параллельно с СКФ, однако при некоторых состояниях саморегуляция СКФ более эффективна.

Значение саморегуляции СКФ в предупреждении значительных колебаний процесса выделения в почках

Механизмы саморегуляции в почках эффективны не на все 100%, однако они позволяют предупреждать значительные колебания выделения почками воды и растворенных веществ, обусловленные изменениями артериального давления. Понять важность саморегуляции можно, выразив деятельность почек количественно, оценивая относительные колебания фильтрации, канальцевой реабсорбции и выделения мочи при отсутствии саморегуляторных механизмов.

В норме СКФ составляет около 180 л/сут, канальцевая реабсорбция — 178,5 л/сут, с мочой удаляется ежедневно 1,5 л жидкости. При отсутствии саморегуляции и относительно небольшом увеличении артериального давления (со 100 до 125 мм рт. ст.) также произойдет незначительное увеличение СКФ на 25% (со 180 до 225 л/сут). Если уровень реабсорбции останется прежним (178,5 л/сут), суточный объем выделяемой мочи составит 46,5 л (разность между фильтрацией и реабсорбцией). При этом количество выделенной мочи возрастет более чем в 30 раз. Поскольку объем плазмы составляет лишь 3 л, подобное изменение быстро уменьшит объем крови. Однако в действительности подобное изменение артериального давления окажет гораздо меньшее влияние на объем мочи по двум причинам: (1) саморегуляция в почках предупреждает развитие значительных изменений СКФ, которые обязательно возникнут при ее отсутствии; (2) дополнительных приспособительные механизмы позволяют канальцам увеличивать реабсорбцию соответственно увеличению СКФ. Данный феномен называют *гломерулотубулярным равновесием* (см. главу 27). Несмотря на особые механизмы регуляции, колебания артериального давления все же оказывают значительное влияние на выделение почками воды и натрия, называемое *прессорным диурезом*, или *прессорным натрийурезом*, что является важным фактором в регуляции объема жидких сред и артериального давления (см. главы 19 и 29).

Роль гломерулотубулярного механизма обратной связи в саморегуляции СКФ

Почки выполняют функцию саморегуляции СКФ с помощью механизма обратной связи, благодаря которому сопоставляются изменения концентрации NaCl в области плотного пятна и сопротивление почечных артериол. Эта обратная связь позволяет обеспечить относительно постоянный уровень доставки NaCl к дистальному канальцу, предупреждая таким образом возникновение ошибок в процессе выделения. Во многих случаях обратная связь позволяет самостоятельно регулировать кровообращение в почке в комплексе с СКФ. Тем не менее, изложенный механизм особо нацелен на поддержание стабильной доставки NaCl к дистальной трубочке, но в отдельных случаях саморегуляция СКФ происходит только за счет изменений почечного кровотока.

Гломерулотубулярный механизм обратной связи включает два совместно действующих механизма контроля за СКФ, в которых участвуют (1) приносящие и (2) выносящие артериолы. Механизм обратной связи реализуется благодаря особенностям строения *юкстагломерулярного комплекса* (рис. 26–17).

Юкстагломерулярный комплекс состоит из *клеток плотного пятна*, расположенных в на-

чальном отделе дистального канальца, и *юкстагломерулярных клеток* стенок приносящей и выносящей артериол. Клетки плотного пятна представляют собой особую группу эпителиоцитов дистального канальца, тесно прилегающего к приносящей и выносящей артериолам. Клетки плотного пятна содержат аппарат Гольджи, секреторные органеллы которого обращены к артериолам. Полагают, что данные клетки способны к выделению вещества, действующего на артериолы.

Снижение концентрации NaCl в области плотного пятна приводит к расширению приносящей артериолы и повышенному высвобождению ренина. Клетки плотного пятна воспринимают изменения объема жидкости, которая поступает в дистальный каналец с помощью сигналов, природа которых до конца не установлена. На основании экспериментальных данных предполагают, что снижение СКФ приводит к уменьшению объема жидкости в петле Генле, вызывая увеличение реабсорбции натрия и хлора в ее восходящем отделе, таким образом приводя к снижению концентрации указанных ионов в области плотного пятна. Снижение содержания соли является для плотного пятна сигналом, запускающим два процесса (рис. 26–18): (1) снижение сосудистого сопротивления в приносящей артериоле, что увеличивает гидростатическое давление в клубочке и возвращает СКФ к норме; (2) увеличение выделения ренина юкстагломерулярными клетками приносящих и выносящих артериол, где сосредоточены его большие запасы. Высвобождаемый этими клетками ренин используется в качестве фермента для образования ангиотензина I, который затем превращается в ангиотензин II. В итоге ангиотензин II сужает приносящие артериолы, увеличивая таким образом гидростатическое давление в клубочках и восстанавливая прежнюю величину СКФ.

Оба компонента гломерулотубулярного механизма обратной связи действуют сообща посредством структуры, называемой *юкстагломерулярным аппаратом*. Они участвуют в передаче сигнала как к приносящей, так и к выносящей артериоле, обеспечивая эффективную саморегуляцию СКФ при колебаниях артериального давления. СКФ в результате сочетания данных механизмов изменяется всего на несколько процентов, а артериальное давление колеблется в пределах от 75 до 160 мм рт. ст.

Прекращение образования ангиотензина II на фоне пониженного кровоснабжения почек приводит к дальнейшему снижению СКФ. Как было изложено ранее, сосудосуживающий эффект ангиотензина II преимущественно на выносящую артериолу помогает избежать значительного падения гидростатического давления в клубочках и уменьшения СКФ при ухудшении кровоснабжения почек. Применение лекарственных препаратов, препятствующих образованию ангиотензина II (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) либо блокирующих влияние ангиотензина II (антагонистов ангиотензина II) при падении давления в почечных артериях, вызывает еще большее снижение СКФ. Следовательно, одним из осложнений назначения таких лекарственных средств больным артериальной гипертонией, возникшей на фоне стеноза (сужения просвета) почечной артерии, является значительное снижение СКФ, способное иногда приводить к острой почечной недостаточности. Тем не менее, использование препаратов данных групп может быть полезным для многих больных, страдающих гипертонией, застойной сердечной недостаточностью, а также при других состояниях, если при этом точно установлено, что данная терапия не сопровождается значительным снижением СКФ.

Саморегуляция почечного кровотока и СКФ с помощью миогенного механизма

Другой механизм, вносящий вклад в поддержание относительно постоянного уровня почечного кровотока и СКФ, представлен способностью кровеносных сосудов активно сопротивляться растяжению при увеличении артериального давления. Его называют *собственным*, или *миогенным*, *механизмом* регуляции. Исследования отдельных кровеносных сосудов в организме (в особенности мелких артериол) показали, что они реагируют на увеличение напряжения или растяжение стенок сокращением гладких мышц сосудов. Растяжение сосудистой стенки позволяет ионам кальция входить из внеклеточной жидкости внутрь клеток, вызывая сокращение, механизмы которого обсуждались в главе 8. Сокращение предотвращает перерастяжение сосуда и одновременно препятствует чрезмерному увеличению кровотока и СКФ при подъеме артериального давления, повышая сосудистое сопротивление.

Несмотря на то, что миогенный механизм, вероятно, срабатывает в большинстве артериол, его значение для саморегуляции почечного кровотока и СКФ ставится некоторыми физиологами под сомнение, поскольку эта прессорно-зависимая система не играет большой роли в непосредственном выявлении изменений кровоснабжения почек и СКФ.

Другие факторы, усиливающие почечный кровоток и СКФ. Значение поступления большого количества белка и увеличения концентрации глюкозы в крови

Хотя кровоток в почках и СКФ во многом стабильны, при некоторых условиях наблюдаются

значительные изменения этих показателей. Например, известно, что поступление *большого количества белка* в организм сопровождается увеличением и *почечного кровотока*, и *СКФ*. Так, длительная диета с высоким содержанием в пище белка, который преобладает в мясных продуктах, приводит к возрастанию обоих параметров, что частично можно отнести на счет увеличения размеров почек. (СКФ и почечный кровоток возрастают на 20–30% в течение 1–2 ч после приема пищи, богатой белком.)

Точная причина усиления кровотока в почках до конца непонятна. Данному феномену можно дать следующее объяснение: высокое содержание белка в пище приводит к увеличению концентрации аминокислот в крови, которые реабсорбируются в проксимальном извитом канальце. Аминокислоты переносятся вместе с натрием, поэтому усиление реабсорбции аминокислот стимулирует также и реабсорбцию натрия. В результате в области плотного пятна его содержание понизится, это приведет к активации гломерулотубулярного механизма и снижению сопротивления приносящей артериолы, что уже обсуждалось ранее в данной главе. Снижение сопротивления в приносящем сосуде затем способствует увеличению кровотока и СКФ в почке. Повышение СКФ позволяет поддерживать выделение натрия на нормальном уровне, в то же время происходит интенсивное увеличение выделения продуктов обмена белков, например мочевины.

Подобный механизм может лежать в основе значительного увеличения почечного кровотока и СКФ при выраженном увеличении уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом. Поскольку глюкоза, как и некоторые аминокислоты, реабсорбируется в проксимальных канальцах вместе с натрием, усиление ее транспорта приведет к реабсорбции большого количества ионов Na^+. В свою очередь, доставка NaCl к области плотного пятна сократится, произойдет опосредованное гломерулотубулярным механизмом расширение приносящей артериолы и последующее усиление кровотока и СКФ.

Эти примеры показывают, что почечный кровоток и СКФ сами не влияют на деятельность гломерулотубулярного механизма обратной связи. Главная цель этой системы — гарантированно обеспечивать постоянную доставку NaCl к дистальному канальцу, где начинается процесс образования вторичной мочи. Поэтому нарушения, которые ведут к усилению реабсорбции натрия в начальных отделах нефрона, способствуют увеличению кровотока в почках и СКФ, благодаря которым нормальная доставка натрия к дистальным канальцам восстанавливается, обеспечивая поддержание приемлемого уровня выделения натрия и воды (см. рис. 26–18).

При снижении реабсорбции в начальных отделах нефрона события развиваются по противоположному сценарию. Так, при повреждении проксимальных канальцев, вызванном отравлением солями тяжелых металлов, например ртути, или большими дозами препаратов, например антибиотиками тетрациклинового ряда, способность к реабсорбции натрия снижается. В результате к дистальному канальцу поступает значительное количество соли, что без соответствующей коррекции приводит к потере большого объема жидкости. Сужение почечных сосудов, вызванное гломерулотубулярным механизмом вследствие увеличения поступления натрия к области плотного пятна, в данном случае будет одним из важных механизмов компенсации. Перечисленные примеры снова подчеркивают важность механизма обратной связи в почках, гарантирующего доставку NaCl, а также других растворенных веществ, к дистальному канальцу, обеспечивая на должном уровне процесс выделения всех перечисленных веществ.

Литература

Beeuwkes R. III: The vascular organization of the kidney. Annu Rev Physiol 42:531, 1980.

Bell P.D., Lapointe J.Y., Peti-Peterdi J. Macula densa cell signaling. Annu Rev Physiol 65:481, 2003.

Blantz R.C., Deng A., Lortie M. et al. The complex role of nitric oxide in the regulation of glomerular ultrafiltration. Kidney Int 61:782, 2002.

Cowley A.W. Jr., Mori T., Mattson D., Zou A.P. Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R1355, 2003.

Davis M.J, Hill M.A. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. Physiol Rev 79:387, 1999.

Deen W.M., Lazzara M.J., Myers B.D. Structural determinants of glomerular permeability. Am J Physiol Renal Physiol 281:F579, 2001.

DiBona G.F. Neural control of the kidney: past, present, and future. Hypertension 41:621, 2003.

Hall J.E. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. J Am Soc Nephrol 10 (Suppl 12):s258, 1999.

Hall J.E., Brands M.W. The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin D.W., Giebisch G. (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, p. 1009–1046.

Haraldsson B., Sörensson J. Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. News Physiol Sci 19:7, 2004.

Kriz W., Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin D.W., Giebisch G. (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 587-654.

Navar L.G., Kobori H., Prieto-Carrasquero M. Intrarenal angiotensin II and hypertension. Curr Hypertens Rep 5:135, 2003.

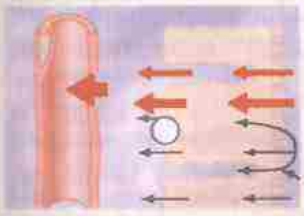
Pallone T.L., Zhang Z., Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. Am J Physiol Renal Physiol 284:F253, 2003.

Roman R.J. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. Physiol Rev 82:131, 2002.

Schnermann J., Levine D.Z. Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. Annu Rev Physiol 65:501, 2003.

Whelton A. Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2-specific inhibitors. Am J Med 110 (Suppl 3A):33S, 2001.

Роль почек в образовании мочи: II. Преобразование клубочкового фильтрата с помощью почечных канальцев



Канальцевая реабсорбция и секреция

Перед тем как стать вторичной мочой, профильтрованная в капсулу Боумена жидкость последовательно попадает в другие части нефрона: *проксимальные канальцы, петлю Генле, дистальные канальцы, собирательные трубочки*, оказываясь в результате в *собирательных протоках почки*. На всем протяжении канальцев одни вещества избирательно реабсорбируются обратно в кровь, другие же выделяются из крови в просвет. Формирование состава вторичной мочи является совокупностью трех процессов: клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и канальцевой секреции, что представлено следующей формулой:

$$\text{Выделение} = \text{Фильтрация в клубочках} - \text{Реабсорбция в канальцах} + \text{Канальцевая секреция}.$$

Интенсивность выделения многих веществ из организма определяется в большей степени реабсорбцией, а не секрецией. Секреция, однако, имеет большое значение для выделения ионов K^+ и H^+, а также некоторых других веществ, входящих в состав мочи.

Значительная величина и избирательность канальцевой реабсорбции

В табл. 27–1 представлены данные об особенностях выделения почками различных веществ, которые свободно фильтруются и реабсорбируются с различной скоростью.

Скорость, с которой каждое из этих веществ фильтруется, рассчитывают по формуле:

$$\text{Скорость фильтрации} = \text{Скорость клубочковой фильтрации} \times \text{Концентрация вещества в плазме}.$$

Данным уравнением предполагается, что вещество свободно фильтруется и не связано с белками плазмы. Например, если концентрация глюкозы в плазме составляет 1 г/л, количество глюкозы, прошедшее через почечный фильтр, составит: 180 л/сут × 1 г/л = 180 г/сут.

Из табл. 27–1 становятся ясными два положения. Во-первых, клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция являются значительными в количественном отношении процессами. Это означает, что потенциальный эффект от небольшого изменения фильтрации или реабсорбции может быть весьма значимым для процесса выделения. Например, снижение реабсорбции в канальцах всего на 10% (со

Табл. 27–1

Фильтрация, реабсорбция и выделение почками различных веществ

	Профильтровано	Реабсорбировано	Выделено	Процент реабсорбции
Глюкоза (г/сут)	180	180	0	100
Бикарбонаты (мэкв/сут)	4320	4318	2	>99,9
Натрий (мэкв/сут)	25560	25410	150	99,4
Хлор (мэкв/сут)	19440	19260	180	99,1
Калий (мэкв/сут)	756	664	92	87,8
Мочевина (г/сут)	46,8	23,4	23,4	50
Креатитин (г/сут)	1,8	0	1,8	0

178,5 до 160,7 л/сут) увеличит объем мочи с 1,5 до 19,3 л/сут (почти в 13 раз) при прежнем уровне фильтрации в клубочках. В действительности же фильтрация и реабсорбция тесно связаны, что позволяет избегать значительных колебаний выделительных процессов.

Во-вторых, в отличие от фильтрации, которая практически лишена селективности (фильтруются все вещества, за исключением белков плазмы и связанных с ними соединений), канальцевая реабсорбция отличается *высокой избирательностью*. Некоторые вещества, такие как глюкоза и аминокислоты, почти полностью реабсорбируются в канальцах, поэтому скорость их выделения с мочой практически равна нулю. Для многих ионов плазмы (натрия, хлора и бикарбонатов) она также высока, однако интенсивность их выделения с мочой меняется в зависимости от потребностей организма. Некоторые метаболиты, например мочевина и креатинин, напротив, реабсорбируются гораздо хуже, выделяясь в довольно большом количестве.

Почки благодаря избирательной реабсорбции различных веществ регулируют их выделение независимо друг от друга, что является важной особенностью, посредством которой осуществляется точный контроль состава жидких сред организма. Рассмотрим механизмы, позволяющие почкам избирательно реабсорбировать или секретировать разнообразные вещества с различной скоростью.

Пассивные и активные механизмы реабсорбции в канальцах

Вещество, подлежащее реабсорбции, должно (1) переместиться через эпителиальную выстилку канальца в межклеточную жидкость, а затем (2) через мембраны перитубулярных капилляров — обратно в кровь (рис. 27–1). Следовательно, реабсорбция воды и растворенных веществ — процесс многоэтапный. Перенос веществ через эпителий канальцев в межклеточную жидкость осуществляется с помощью механизмов активного и пассивного транспорта, основы которого изложены в главе 4. Например, вода и растворенные в ней вещества способны проникать в клетки либо непосредственно через мембрану (*трансцеллюлярно*), либо используя промежутки между клетками (*парацеллюлярно*). Затем после попадания в межклеточную жидкость оставшуюся часть пути растворы совершают путем *ультрафильтрации* (*массового передвижения*), опосредованной гидростатическими и коллоидно-осмотическими силами. Под действием результирующей силы, направленной на реабсорбцию воды и растворенных в ней веществ из межклеточной жидкости в кровь, перитубулярные капилляры выполняют функцию, сходную с венозными концами большинства капилляров.

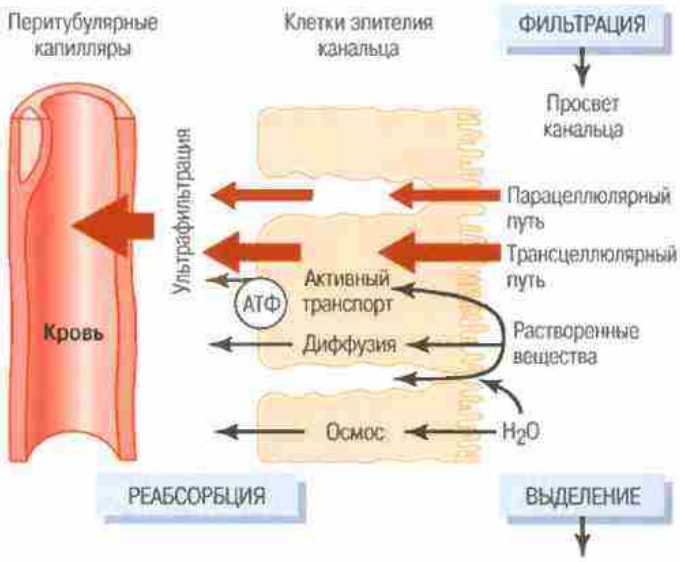


Рис. 27–1

Реабсорбция профильтрованных водных растворов веществ из просвета канальца через эпителий стенок в межклеточное вещество почки и обратно в кровь. Растворы переносятся непосредственно через клетку (трансцеллюлярно) путем диффузии или активного транспорта либо через межклеточные промежутки (парацеллюлярно) с помощью диффузии. Перенос воды через клетки и между ними осуществляется с помощью осмоса. Транспорт воды и растворенных веществ в перитубулярные капилляры обеспечивается ультрафильтрацией (массовым передвижением)

Активный транспорт

Используя энергию, выработанную в процессе обмена, активный транспорт способен перемещать растворенные вещества против электрохимического градиента. Вид транспорта, который зависит от затрат энергии, полученной, например, при гидролизе аденозинтрифосфата, называют *первично активным транспортом.* В качестве примера такого транспорта приведем натрий-калиевую АТФ-азу, деятельность которой осуществляется во многих частях канальцевой системы. Вид транспорта, который *напрямую не зависит* от источника энергии, например обусловленный градиентом концентрации, называют *вторично активным транспортом.* Примером этого вида транспорта является реабсорбция глюкозы в проксимальном канальце. Вода всегда реабсорбируется пассивно с помощью механизма, называемого *осмосом.* Под этим термином подразумевают диффузию воды из области с низкой концентрацией вещества (высокого содержания воды) в область с высокой концентрацией вещества (низким содержанием воды).

Растворенные вещества могут перемещаться через мембрану эпителиоцитов или через межклеточные промежутки. Клетки почечных канальцев, как и другие эпителиоциты, удерживаются друг с другом с помощью *плотных контактов.* По бокам контактирующих между собой клеток позади этих соединений расположены межклеточные промежутки. Растворенные вещества могут реабсорбироваться через клетку, используя *трансцеллюлярный путь,* или же проникать через область плотного контакта и межклеточных промежутков по *парацеллюлярному пути.* Этот способ транспорта также используется в некоторых сегментах нефрона, особенно в проксимальных канальцах, где реабсорбируются вода и такие вещества, как ионы калия, магния, хлора.

Первично активный транспорт через мембрану связан с гидролизом АТФ. *Особое значение первично активного транспорта в том, что с его помощью растворенные вещества могут перемещаться против электрохимического градиента.* Энергию, необходимую для этого вида транспорта, предоставляет АТФ, гидролиз молекулы которой обеспечивается связанной с мембраной АТФ-азой. Фермент АТФ-аза является также составной частью транспортной системы, присоединяющей и перемещающей растворенные вещества через мембрану. Известные первично активные системы переноса веществ включают следующие АТФ-азы: *натрий-калиевую, переносящую ионы водорода, водородно-калиевую* и *кальциевую.*

Ярким примером работы системы первично активного транспорта является процесс реабсорбции натрия через мембрану проксимального извитого канальца (рис. 27–2). Она расположена на боковых поверхностях эпителиальных клеток ближе к базальной мембране и представляет собой мощный Na^+/K^+-насос. Его АТФ-аза снабжает систему энергией, высвобождаемой с гидролизом АТФ и используемой для переноса ионов Na^+ из клетки в межклеточное пространство. В это же время калий из межклеточной жидкости переносится в клетку. Деятельность этого ионного насоса направлена на поддержание в клетке высокой концентрации калия и низкой — натрия. Кроме того, создается относительная разность потенциалов с зарядом внутри клетки около –70 мВ. Выведение натрия с помощью насоса, расположенного на мембране *базолатеральной области клетки,* способствует его диффузии обратно в клетку через область, *обращенную в просвет канальца,* по следующим причинам: (1) наличие градиента концентрации для натрия, направленного из просвета канальца в клетку, т.к. его концентрация в клетке низка (12 мэкв/л), в просвете — высока (140 мэкв/л); (2) отрицательный заряд внутри клетки (–70 мВ) притягивает положительно заряженные ионы Na^+.

Активная реабсорбция натрия с помощью натрий-калиевой АТФ-азы происходит во многих частях канальцевой системы нефрона. В определенных ее частях существуют дополнительные механизмы, обеспечивающие реабсорбцию большого количества натрия в клетку. В проксимальном канальце сторона клетки, об-

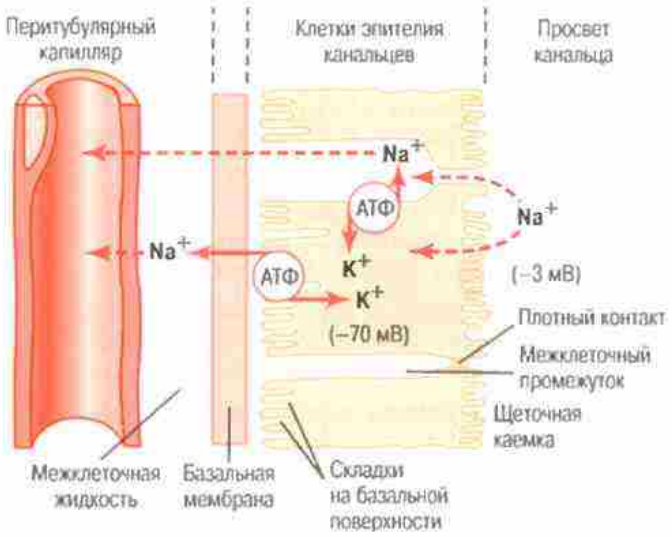


Рис. 27–2

Механизм активного транспорта натрия через эпителий канальцев. Na^+/K^+-насос на базолатеральной поверхности клетки перемещает натрий во внеклеточную жидкость, уменьшает его содержание внутри клетки и формирует отрицательный заряд на внутренней поверхности мембраны. Низкая концентрация натрия внутри клетки и отрицательный заряд способствуют диффузии натрия из просвета канальца в клетку через щеточную каемку на апикальной поверхности клетки

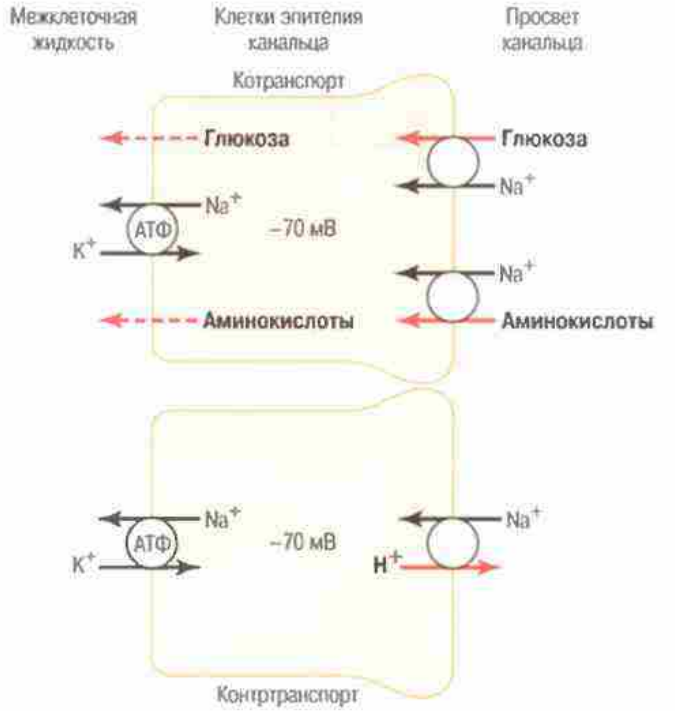


Рис. 27–3

Механизмы вторично активного транспорта. В верхней части рисунка показан котранспорт глюкозы и аминокислот через апикальную поверхность клеток канальцевого эпителия, где эти вещества реабсорбируются вместе с ионами Na^+. Затем следует облегченная диффузия веществ через базолатеральную мембрану. В нижней части рисунка показаны: контртранспорт протонов, выделяющихся из клетки в просвет канальца, движение ионов Na^+ в клетку по электрохимическому градиенту. Градиент обусловлен работой Na^+/K^+-насоса, расположенного на базолатеральной мембране. Косвенным образом он обеспечивает энергией процесс переноса протонов из клетки в просвет канальца

ращенная в просвет канальца, представлена щеточной каемкой, увеличивающей площадь поверхности примерно в 20 раз. На этой мембране также расположены белки-переносчики, которые присоединяют и переносят натрий из просвета канальцев в клетку, обеспечивая им *облегченную диффузию*. Эти белки-переносчики также играют важную роль во вторично активном транспорте других веществ, таких как глюкоза и аминокислоты. Подробно данный процесс изложен далее.

Таким образом, процесс реабсорбции ионов Na^+ из просвета канальцев обратно в кровь состоит минимум из трех этапов.

1. Диффузия ионов Na^+ через мембрану клеток эпителия канальцев (называемую также апикальной мембраной) внутрь клеток по электрохимическому градиенту, поддерживаемому Na^+/K^+-насосом, который расположен на базолатеральной стороне мембраны.
2. Перенос натрия через базолатеральную мембрану в межклеточную жидкость. Осуществляется против электрохимического градиента с помощью Na^+/K^+-насоса, обладающего АТФ-азной активностью.
3. Реабсорбция натрия, воды и других веществ из межклеточной жидкости в перитубулярные капилляры путем ультрафильтрации — пассивного процесса, обеспечиваемого градиентами гидростатического и коллоидно-осмотического давления.

Роль вторично активного транспорта в реабсорбции через мембрану канальцев почки. При вторично активном транспорте с мембранным белком-переносчиком взаимодействуют два вещества или более, которые затем перемещаются в клетку. Одно из веществ, например натрий, диффундирует по электрохимическому градиенту, другое вещество, например глюкоза, перемещается в клетку против этого градиента. Таким образом, для вторично активного транспорта непосредственных затрат энергии АТФ или других высокоэнергетических соединений не требуется. Движущей силой, облегчающей перемещение веществ, в данном случае является диффузия совместно реабсорбируемого вещества по электрохимическому градиенту.

На рис. 27–3 показан вторично активный транспорт глюкозы и аминокислот в проксимальном канальце. В обоих случаях особый белок-переносчик щеточной каемки одновременно присоединяет ион Na^+ и аминокислоту или молекулу глюкозы. Эти механизмы настолько действенны, что обеспечивают реабсорбцию практически всей глюкозы и аминокислот из просвета канальца в клетку эпителия. Вследствие этого в клетке создается высокая концентрация этих соединений, они покидают ее через базолатеральную мембрану с помощью облегченной диффузии.

Транспорт глюкозы, направленный против электрохимического градиента, хоть и не требует непосредственных затрат АТФ, но косвенно зависит от АТФ-азной активности Na^+/K^+-насоса на базолатеральной поверхности мембраны. Энергия, затраченная этим насосом, поддерживает электрохимический градиент, благодаря которому натрий диффундирует из просвета канальцев в клетку одновременно с глюкозой, транспортируемой против градиента. Реабсорбцию вследствие перемещения глюкозы в клетку против электрохимического градиента по отношению к первично активному транспорту натрия называют *вторично активным транспортом*.

Важно отметить, что если на одном из этапов реабсорбции используется первично или вторично активный транспорт, то, несмотря на пассивные механизмы других ее стадий, транспорт все-таки считается активным. Так, механизм вторично активного транспорта при реабсорбции глюкозы действует на уровне мембраны щеточной каемки, другие этапы переноса относят к пассивным (например, облегченная диф-

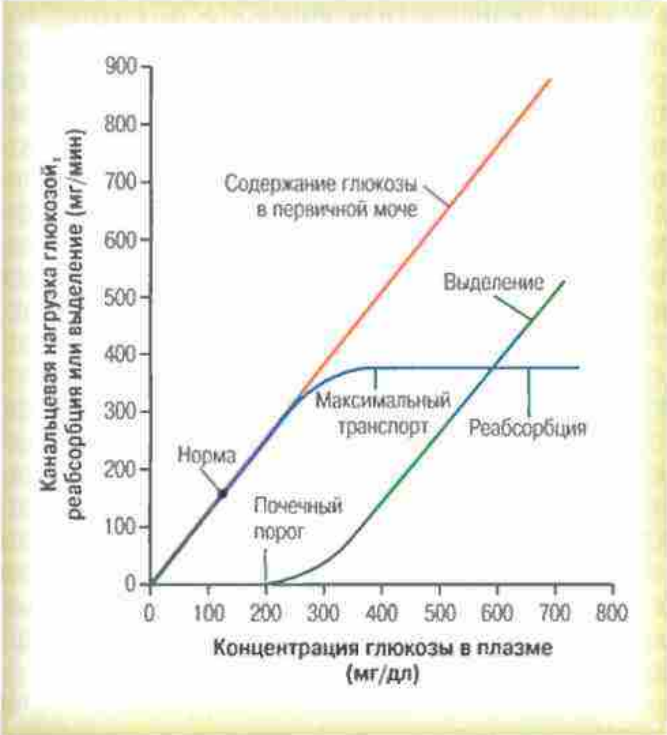


Рис. 27–4

Соотношения между канальцевой нагрузкой в результате фильтрации, интенсивностью реабсорбции в канальцах и выделением с мочой молекул глюкозы. Максимальный транспорт — наибольшая интенсивность, с которой глюкоза реабсорбируется клетками эпителия канальцев. Почечный порог определяется тем уровнем канальцевой нагрузки, при котором глюкоза начинает появляться в выделяемой моче

фузия на уровне базолатеральной мембраны, массовый перенос из межклеточной жидкости в перитубулярные капилляры).

Вторично активная секреция в канальцах. Некоторые вещества попадают в просвет канальцев путем вторично активной секреции. Нередко такой вариант основан на *контртранспорте* вещества и иона Na^+. При контртранспорте движущая сила, возникающая при перемещении одного из веществ по градиенту (например, ионов Na^+), способствует движению другого соединения в противоположном направлении, т.е. против градиента.

Один из примеров контртранспорта приведен на рис. 27–3: активная секреция ионов H^+ связана с реабсорбцией натрия в щеточной каемке проксимального канальца. В данном случае входящий в клетку натрий обменивается на выходящий из клетки протон, натрий поступает в клетку, а протоны двигаются в обратном направлении, поступая в просвет канальца. Основные принципы первично и вторично активного транспорта подробно изложены в главе 4.

Пиноцитоз — активный механизм реабсорбции белка. Некоторые отделы канальцевой системы нефрона, особенно проксимальные, с помощью *пиноцитоза* реабсорбируют такие большие соединения, как молекулы белка. При этом белок прикрепляется к мембране щеточной каемки, мембрана в этом месте инвагинируется в клетку вплоть до смыкания краев и формирования пузырька, содержащего молекулу белка. Оказавшись внутри пространства, окруженного мембраной, молекула белка расщепляется до аминокислот, которые затем через базолатеральную мембрану попадают в межклеточную жидкость. Поскольку пиноцитоз требует затрат энергии, его относят к активному транспорту.

Максимальный транспорт для активно реабсорбируемых веществ. Для большинства веществ, которые активно реабсорбируются или секретируются, существует количественное ограничение — предел, называемый *максимальным транспортом*. Он объясняется полной загруженностью транспортных систем, вовлеченных в перенос вещества, когда его количество, попавшее в просвет канальца (называемое *канальцевой нагрузкой*), превышает возможности транспортных белков и особых ферментов, принимающих участие в переносе.

Хорошим примером в данном случае является система транспорта глюкозы в проксимальном извитом канальце. В норме в моче глюкоза не определяется, поскольку практически вся она реабсорбируется в проксимальном канальце. Однако когда содержание глюкозы в первичной моче превышает возможности реабсорбции, глюкоза начинает выделяться с мочой.

У взрослого человека максимальный транспорт глюкозы составляет в среднем 375 мг/мин, тогда как фильтруется около 125 мг/мин (СКФ × Содержание глюкозы в плазме = 125 мл/мин × 1 мг/мл). При значительном увеличении СКФ и/или увеличении концентрации глюкозы в крови, когда канальцевая нагрузка составит более 375 мг/мин, избыток глюкозы появляется в моче.

На рис. 27–4 приведены соотношения между концентрацией глюкозы в плазме, канальцевой нагрузкой, максимальным транспортом глюкозы и интенсивностью выделения глюкозы с мочой. Отметим, что при содержании глюкозы в плазме 100 мг/дл канальцевая нагрузка составит 125 мг/мин, глюкоза в моче не появляется. Однако при увеличении концентрации глюкозы в плазме выше 200 мг/дл канальцевая нагрузка составит около 250 мг/мин, и глюкоза в небольшом количестве начинает появляться в моче. Момент появления глюкозы в моче называют *почечным порогом* для глюкозы. Отметим, что *появление глюкозы в моче (почечный порог) наблюдается до достижения максимального транспорта.* Одной из причин является неодинаковость величин максимального транспорта у разных нефронов: некоторые нефроны начинают выделять глюкозу прежде тех, в которых значе-

ние максимального транспорта еще не достигнуто. *В среднем максимальная способность реабсорбировать глюкозу нефронами (максимальный транспорт) составляет около 375 мг/мин.*

В норме уровень глюкозы в плазме, даже после еды, почти никогда не превышает величины, необходимой для появления ее в моче. Однако при нелеченном *сахарном диабете* концентрация глюкозы в плазме достигает высоких значений, увеличивая канальцевую нагрузку и приводя к выделению глюкозы с мочой. Значения максимального транспорта для веществ, *активно реабсорбируемых* в канальцах, следующие.

Вещество	Максимальный транспорт
Глюкоза	375 мг/мин
Фосфаты	0,10 ммоль/мин
Сульфаты	0,06 ммоль/мин
Аминокислоты	1,5 ммоль/мин
Ураты	15 мг/мин
Лактат	75 мг/мин
Белки плазмы	30 мг/мин

Максимальный транспорт для активно секретируемых веществ. Для *активно секретируемых веществ* также характерен максимальный транспорт.

Вещество	Максимальный транспорт
Креатинин	16 мг/мин
Парааминогиппуровая кислота	80 мг/мин

Активно реабсорбируемые вещества, для которых максимальный транспорт не характерен. Частой причиной количественных ограничений в реабсорбции веществ перенасыщение системы переносчиков в связи с увеличением канальцевой нагрузки. *Для пассивно реабсорбируемых веществ максимальный транспорт не характерен*, т.к. интенсивность их переноса определяется другими факторами, такими как: (1) электрохимическим градиентом диффузии через мембрану; (2) проницаемостью мембраны для вещества; (3) временем нахождения растворенного вещества в просвете канальца. Такой транспорт называют *градиент-времязависимым*, поскольку его интенсивность определяется электрохимическим градиентом и временем, в течение которого вещество находится в канальце, что, в свою очередь, зависит от объема жидкости, протекающей по канальцу.

Транспорт некоторых активно реабсорбируемых веществ является градиент-времязависимым. Рассмотрим, например, реабсорбцию натрия в проксимальном канальце. Основным аргументом в пользу того, что для его реабсорбции максимальный транспорт не характерен, является наличие других ограничивающих факторов, снижающих реабсорбцию. Например, максимальная транспортная способность натрий-калиевой АТФ-азы, расположенной на базолатеральной поверхности мембран эпителиоцитов проксимальных канальцев, обычно гораздо выше реального объема реабсорбируемого натрия, поскольку значительное его количество, выделяемое насосом наружу, утекает через плотные контакты между клетками назад в просвет канальца. Интенсивность утечки зависит от ряда факторов: (1) проницаемости плотных контактов; (2) естественных сил, определяющих интенсивность массового перемещения вещества из межклеточной жидкости в перитубулярные капилляры. Транспорт натрия в проксимальных канальцах определяется скорее градиент-времязависимыми причинами, чем закономерностями максимального транспорта. Это означает, что чем выше становится концентрация натрия в проксимальном канальце и чем меньше объемная скорость жидкости в его просвете, тем интенсивнее он реабсорбируется.

В более дистальных частях нефрона контакты между соседними эпителиоцитами становятся для натрия все менее проницаемыми. В этих областях реабсорбция ионов Na^+ выражается максимальным транспортом, схожим с активным механизмом реабсорбции других веществ. Более того, этот максимальный транспорт может возрастать в ответ на влияние таких гормонов, как *альдостерон.*

Пассивная реабсорбция воды с помощью осмоса в основном зависит от реабсорбции натрия

При реабсорбции растворенных веществ из канальца с помощью первично или вторично активного транспорта содержание их в просвете

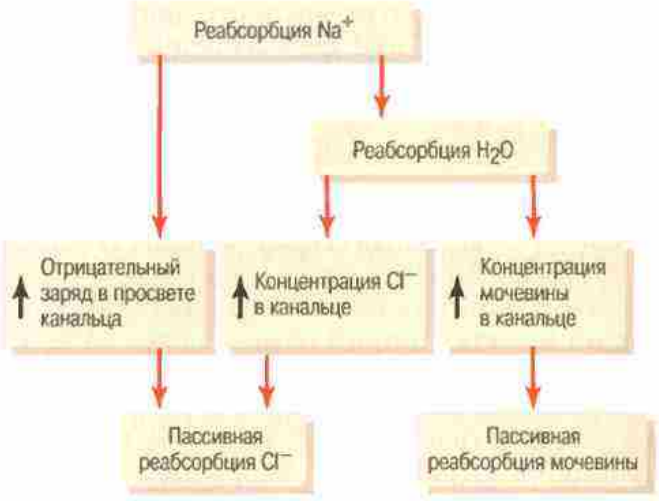


Рис. 27–5

Механизмы реабсорбции ионов Na^+ совместно с водой, ионами Cl^- и мочевиной

уменьшается, а в межклеточном пространстве возрастает. Это создает градиент концентрации, благодаря которому вода движется в том же направлении, что и соединения: из канальцев в межклеточное пространство почки. Некоторые отделы канальцевой системы, особенно проксимальные, высокопроницаемы для воды, ее реабсорбция происходит настолько быстро, что градиент концентрации для растворенных веществ по обе стороны мембраны становится небольшим.

В результате осмоса бóльшая часть воды перемещается через область *плотных контактов* между клетками, а также непосредственно через мембраны эпителиоцитов. Как уже обсуждалось ранее, плотность контактов между клетками относительна, поскольку они позволяют воде и небольшого размера ионам в значительном количестве диффундировать в клетку. Особенно это касается проксимальных канальцев, которые высокопроницаемы для воды и в несколько меньшей (но все же в значительной) степени проницаемы для большинства ионов, таких как натрий, хлор, калий, кальций и магний.

Поскольку вода движется через плотные контакты с помощью осмоса, вместе с ней могут перемещаться и частицы некоторых растворенных веществ. Этот процесс называют *перетягиванием вещества*. Кроме того, изменения реабсорбции натрия влияют на транспорт воды и многих растворенных веществ, поскольку с натрием сопряжена реабсорбция воды, органических молекул и других ионов.

В более дистальных отделах нефрона, начиная с петли Генле, плотные контакты становятся все менее проницаемыми для воды и растворенных веществ, площадь поверхности мембран эпителиальных клеток значительно уменьшается, поэтому вода не может путем осмоса беспрепятственно перемещаться через мембрану канальцев. Проницаемость дистальных отделов нефрона для воды, однако, возрастает в результате действия антидиуретического гормона.

Таким образом, осмос через эпителий канальца может осуществляться лишь при условии, что мембрана проницаема для воды независимо от величины осмотического градиента. В проксимальных канальцах проницаемость для воды всегда высока, поэтому она реабсорбируется так же быстро, как и растворенные вещества. В восходящем отделе петли Генле проницаемость для воды всегда низка, поэтому она здесь почти не реабсорбируется, несмотря на значительный осмотический градиент. Проницаемость дистальных канальцев, собирательных трубочек и протоков может значительно изменяться в зависимости от наличия или отсутствия АДГ.

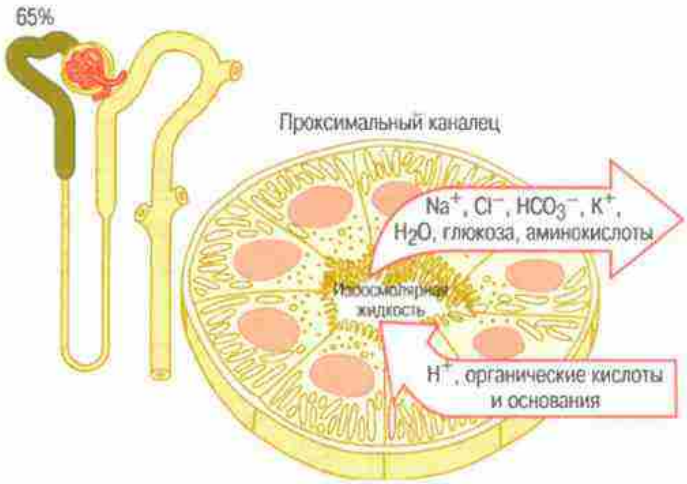


Рис. 27–6

Ультраструктура клетки и главные особенности транспорта в проксимальном канальце. Проксимальные канальцы реабсорбируют около 65% натрия, хлора, бикарбонатов, калия, а также почти всю глюкозу и аминокислоты, попавшие в первичную мочу. Здесь также происходит секреция в просвет канальцев органических кислот, оснований и протонов

Пассивная реабсорбция ионов хлора, мочевины и других растворенных веществ путем диффузии

При реабсорбции натрия через мембрану эпителиоцитов вместе с ними (из-за электростатических взаимодействий) переносятся отрицательно заряженные ионы, например хлора. Транспорт положительно заряженных ионов Na^+ из канальцев делает просвет канальца по сравнению с межклеточной жидкостью более электроотрицательным. Это приводит к пассивной диффузии ионов Cl^- *парацеллюлярным способом*. Реабсорбция воды вследствие осмоса увеличивает содержание хлора в просвете канальца, благодаря чему создаются условия для их дополнительной реабсорбции (рис. 27–5). Таким образом, активная реабсорбция натрия тесно сопряжена с диффузией ионов Cl^- благодаря электрическим и концентрационным взаимодействиям.

Реабсорбция ионов Cl^- может также осуществляться вторично активным транспортом. Наиболее важным процессом здесь является перенос их через мембрану канальцев вместе с натрием.

Реабсорбция мочевины происходит также пассивно, однако в отличие от ионов Cl^- — не столь интенсивно. Поскольку из канальцев реабсорбируется вода (осмос вызван реабсорбцией натрия), концентрация мочевины в просвете канальца увеличивается (см. рис. 27–5), создается градиент концентрации, способствующий ее реабсорбции. Однако так же легко, как вода, мо-

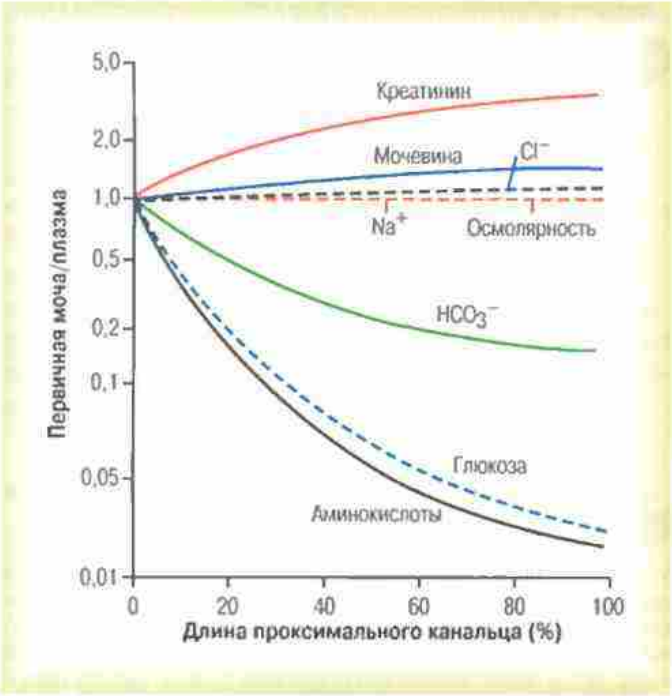


Рис. 27–7

Изменение концентраций различных веществ по ходу проксимального извитого канальца относительно содержания этих же веществ в плазме и первичной моче. Состояние, при котором содержание вещества в плазме и первичной моче одинаково, принимают за единицу. Значение ниже единицы означает, что вещество реабсорбируется интенсивнее по сравнению с водой; величина выше единицы определяет, что реабсорбция вещества идет менее активно, чем воды, или оно секретируется в просвет канальца

чевина не способна проникать через стенку канальца. В некоторых отделах нефрона, особенно в глубине мозгового слоя, где расположены собирательные протоки, ее диффузия облегчается особыми *переносчиками мочевины*. В канальцах реабсорбируется только около половины всей мочевины, попавшей в первичную мочу. Оставшаяся часть мочевины переходит в конечную мочу, позволяя почкам выделять значительное количество этого метаболита.

Другой продукт жизнедеятельности — креатинин. Он имеет гораздо большую по сравнению с мочевиной молекулярную массу, благодаря чему мембрана канальцев для него практически непроницаема, поэтому почти весь прошедший через почечный фильтр креатинин выделяется с мочой.

Реабсорбция и секреция в других отделах нефрона

В предшествующих главах мы обсудили основные механизмы, благодаря которым вода и растворенные в ней вещества перемещаются через мембрану канальцев. Используя эти сведения, теперь можно обсудить другие особенности различных сегментов канальцевой системы, позволяющие им выполнять специфические выделительные функции. При этом особое внимание уделим только тем из них, которые характеризуют реабсорбцию ионов Na^+, Cl^- и воды количественно. Реабсорбцию и секрецию других веществ в различных частях канальцевой системы нефрона рассмотрим в следующих главах.

Реабсорбция в проксимальном канальце

Перед тем как первичная моча достигнет петли Генле проксимальный каналец реабсорбирует в норме около 65% прошедших через почечный фильтр воды и натрия, а также в чуть меньшем количестве — ионов Cl^-. Данные показатели могут изменяться при различных физиологических условиях. Этот вопрос будет обсужден далее.

Проксимальные канальцы обладают способностью к значительной реабсорбции благодаря активным и пассивным механизмам. Высокая способность проксимальных канальцев к реабсорбции обусловлена определенными структурными особенностями эпителиальных клеток (рис. 27–6). В эпителиоцитах — высокий уровень метаболизма, они содержат большое число митохондрий, необходимых для возможного осуществления активного транспорта. Кроме того, клетки канальцев оснащены хорошо развитой щеточной каемкой на апикальной стороне мембраны, а также широким лабиринтом межклеточных пространств и каналов на базальной стороне клеток. Все это вместе увеличивает площадь поверхности на апикальной и базолатеральных сторонах клеток, что способствует быстрому транспорту ионов Na^+ и других веществ.

Большая площадь поверхности мембраны эпителия в области щеточной каемки изобилует множеством транспортных белков, на долю которых приходится транспорт из просвета канальцев значительного количества ионов Na^+ и связанных с ними посредством *котранспорта* многочисленных органических питательных веществ, например аминокислот и глюкозы. Оставшиеся в просвете канальца ионы Na^+ перемещаются из канальцев в клетку с помощью *контртранспорта* в обмен на другие вещества, в особенности на протоны. Канальцевая секреция протонов является важным этапом удаления бикарбонатов из просвета канальцев путем химического объединения H^+ с HCO_3^- и формирования H_2CO_3, диссоциирующей затем на H_2O и CO_2 (см. главу 30).

Несмотря на то, что основную движущую силу для реабсорбции ионов натрия, хлора и воды в проксимальном канальце создает АТФ-аза Na^+/K^+-насоса, механизмы транспорта для этих ионов в начальных и более удаленных от клу-

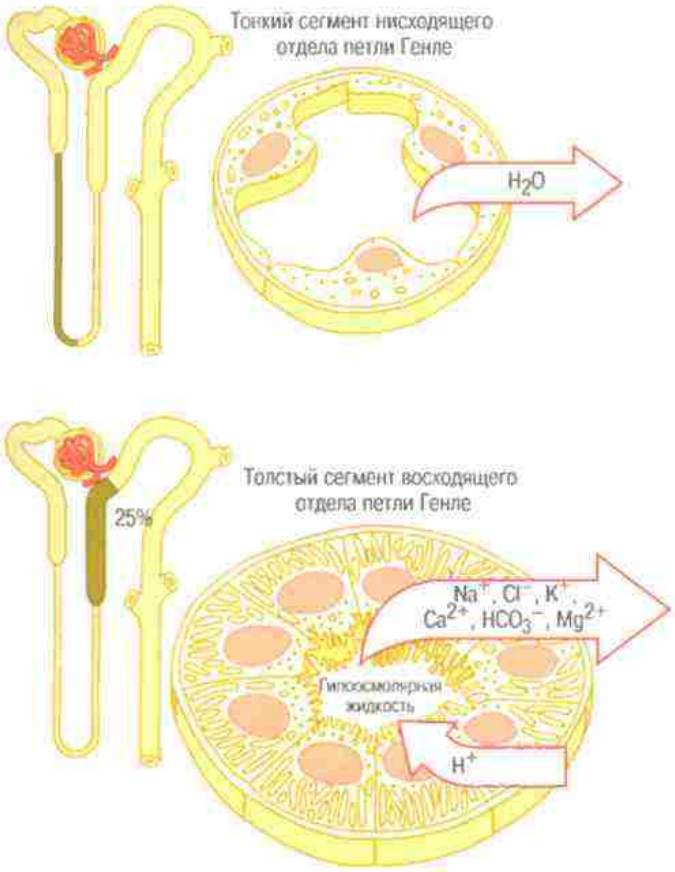


Рис. 27–8

Ультраструктура и особенности транспорта в тонком сегменте нисходящего отдела петли Генле (вверху) и толстом сегменте восходящего отдела петли Генле (внизу). Нисходящая часть тонкого сегмента петли Генле высокопроницаема для воды и умеренно проницаема для большинства растворенных веществ, однако бедна митохондриями, поэтому активная реабсорбция здесь очень слаба или вообще отсутствует. В толстом сегменте восходящего отдела петли Генле реабсорбируется около 25% попавших в первичную мочу ионов Na^+, Cl^- и K^+, а также большое количество ионов Ca^{2+}, HCO_3^- и Mg^{2+}. Для этого сегмента также характерна секреция протонов в просвет канальца

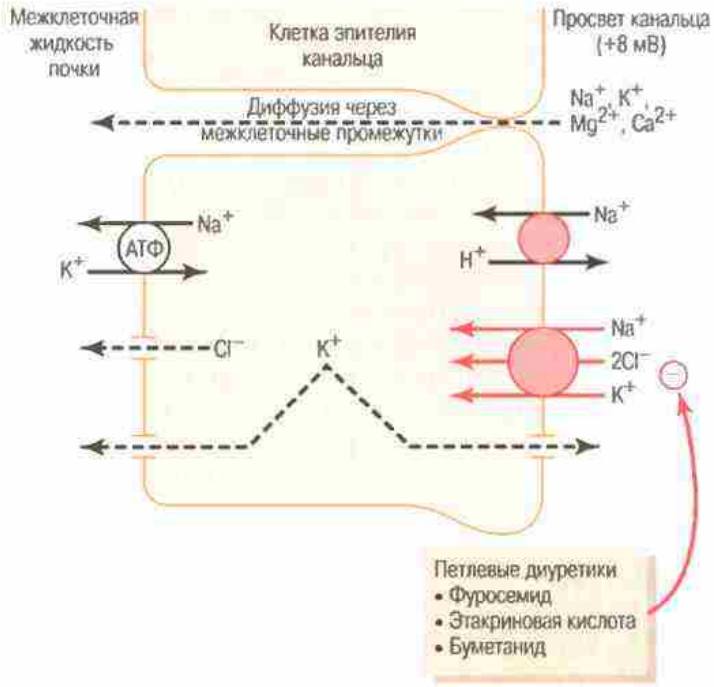


Рис. 27–9

Механизмы транспорта ионов Na^+, Cl^- и K^+ в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле. Натрий-калиевая АТФ-аза на базолатеральной мембране поддерживает низкую внутриклеточную концентрацию натрия и отрицательный электрический потенциал в клетке. Переносчик, который путем котранспорта перемещает 3 вида ионов (1 ион Na^+, 2 иона Cl^- и 1 ион K^+) из канальцев в клетку, использует в качестве движущей силы энергию, с которой ионы Na^+ устремляются в клетку по электрохимическому градиенту. Положительный (около 8 мВ) по отношению к межклеточной жидкости заряд в просвете канальца приводит катионы, например Mg^{2+}, Ca^{2+}, к диффузии через межклеточные промежутки

бочка частей проксимального канальца несколько отличаются.

В начальных отделах канальца происходит реабсорбция натрия благодаря котранспорту вместе с глюкозой, аминокислотами и другими растворенными веществами. Однако в удаленной от клубочка части остается лишь небольшое количество перечисленных соединений. Здесь натрий реабсорбируется главным образом с ионами Cl^-. Поскольку в начальном сегменте реабсорбция натрия происходит преимущественно с глюкозой, бикарбонатом и другими органическими ионами, содержание хлора по мере продвижения жидкости по канальцу возрастает со 105 мэкв/л до 140 мэкв/л во второй его половине, поэтому в данном сегменте под действием градиента концентрации происходит перемещение ионов Cl^- в межклеточную жидкость через межклеточные соединения.

Концентрация растворенных в первичной моче веществ по ходу проксимального канальца. На рис. 27–7 приведена динамика изменений концентрации различных растворенных веществ по ходу проксимального канальца. Хотя *общее количество* ионов Na^+ в первичной моче существенно снижается по мере продвижения жидкости по канальцу, *концентрация* натрия (и общая осмолярность) между тем остается на относительно стабильном уровне, поскольку проницаемость стенок канальцев для воды соразмерна скорости его реабсорбции. Растворы определенных органических веществ, например глюкозы, аминокислот и бикарбонатов, реабсорбируются интенсивнее воды, поэтому для них заметны значительные изменения концентрации по ходу канальца. Для других органических веществ, таких как, например, креатинин, для которых канальцы менее проницаемы и отсутствуют активные механизмы реабсорбции, характерно увеличение концентрации по мере продвижения мочи по канальцу. Общая концентрация растворенных веществ, выражаемая осмолярностью, по существу остается прежней из-за высокой проницаемости этой части нефрона для воды.

Секреция органических кислот и оснований в проксимальном канальце. Проксимальный каналец является также важной областью, в которой происходит секреция органических кислот и оснований, таких как *соли желчных кислот, оксалаты, ураты* и *катехоламины.* Многие их них являются конечными продуктами метаболизма и должны быть быстро удалены из организма. *Секреция* этих веществ в проксимальный каналец, а также *фильтрация* в клубочках при практически полном отсутствии реабсорбции в совокупности способствуют быстрому выделению их с мочой.

В дополнение к метаболитам почки выделяют многие лекарственные препараты или токсины путем непосредственной секреции в просвет канальцев, таким образом быстро очищая кровь. Для некоторых препаратов, например пенициллина и салицилатов, такое интенсивное выведение создает проблему поддержания терапевтически эффективной концентраций препарата в крови.

Другое соединение, быстро выделяемое проксимальным канальцем, — парааминогиппуровая кислота. Вещество секретируется настолько интенсивно, что в среднем около 90% ПАГ, содержащейся в плазме и проходящей через почки, попадает в мочу, поэтому для оценки почечного плазмотока можно использовать показатель очищения (клиренс) плазмы от ПАГ.

Транспорт воды и растворенных веществ в петле Генле

Петля Генле состоит из трех отличающихся по функции сегментов: *тонкого нисходящего, тонкого* и *толстого восходящего.* Клетки эпителия тонкого нисходящего и тонкого восходящего сегментов лишены щеточной каемки, бедны митохондриями и обладают минимальным уровнем метаболической активности (рис. 27–8).

Нисходящая часть тонкого сегмента высокопроницаема для воды и умеренно проницаема для большинства растворенных веществ, включая мочевину и натрий. Это позволяет веществам путем простой диффузии проникать через стенки. Здесь также реабсорбируется около 20% воды. Обе восходящие части (тонкая и толстая) фактически непроницаема для воды, что важно для процесса концентрирования мочи.

Толстый сегмент петли Генле, который начинается примерно с половины восходящего отдела, в составе стенок содержит крупные эпителиоциты, которые обладают высокой метаболи-

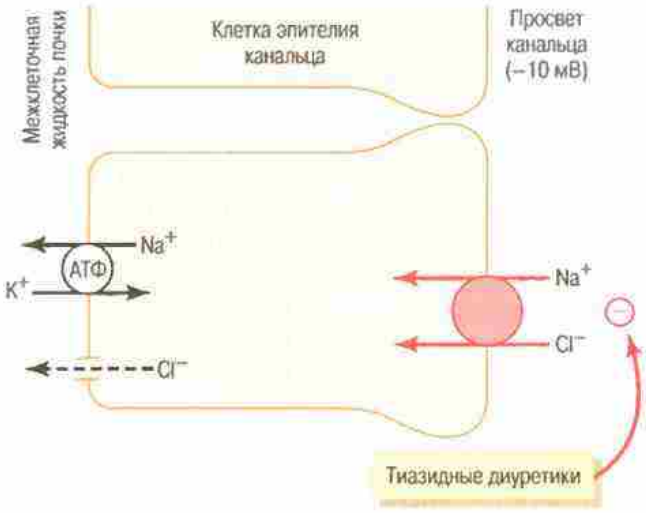


Рис. 27–10

Механизм транспорта NaCl в начале дистального канальца. Ионы Na^+ и Cl^- перемещаются из просвета канальца в клетку с помощью котранспортного белка, деятельность которого тормозится тиазидными диуретиками. Натрий удаляется из клетки с помощью натрий-калиевой АТФ-азы, ионы Cl^- диффундируют в межклеточную жидкость через хлорные каналы

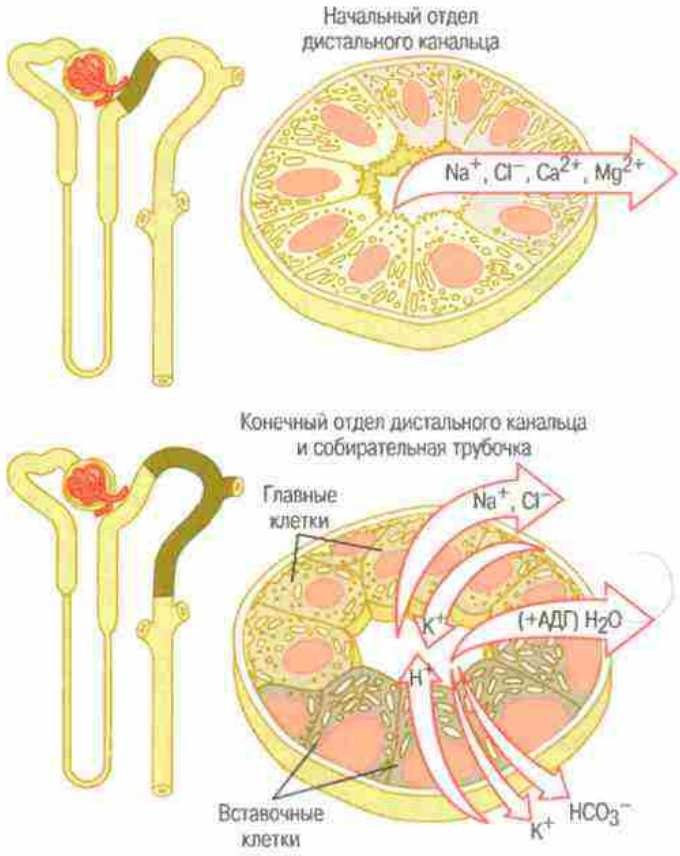


Рис. 27–11

Ультраструктура клетки и особенности транспорта в начальном отделе дистального канальца, его второй, более дистальной части и собирательной трубочке. Начальный отдел дистального канальца во многом сходен с толстым сегментом восходящего отдела петли Генле. Здесь также активно реабсорбируются ионы Na^+, Cl^-, Ca^{2+} и Mg^{2+}. Данные отделы практически непроницаемы для воды и мочевины. Вторая половина дистального канальца и корковый отдел собирательной трубочки образованны двумя различающимися типами клеток: главными и вставочными. Главные клетки реабсорбируют натрий и воду, а также секретируют ионы K^+ в просвет канальцев. Вставочные клетки реабсорбируют калий и бикарбонаты, секретируя в просвет канальца протоны. Реабсорбция воды в данном сегменте регулируется антидиуретическим гормоном

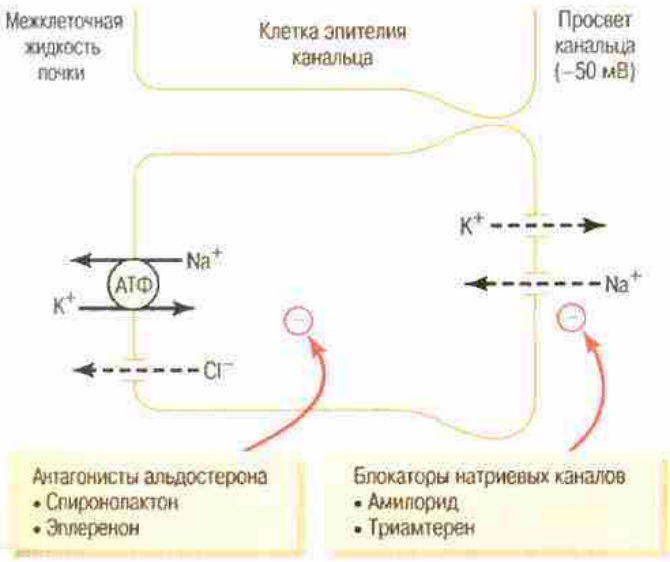


Рис. 27–12

Механизм реабсорбции NaCl и секреции калия на выходе из дистального канальца и в корковых собирательных трубочках. Натрий входит в клетку через особые каналы, затем активно выводится из клетки с помощью натрий-калиевой АТФ-азы. Антагонисты альдостерона конкурируют с данным гормоном за внутриклеточные рецепторы и, следовательно, тормозят эффекты альдостерона, направленные на усиление реабсорбции натрия и секреции калия. Блокаторы натриевых каналов непосредственно тормозят вход натрия в клетку

ческой активностью и способностью к активной реабсорбции ионов Na^+, Cl^- и K^+ (см. рис. 27–8). Около 25% их общего количества, поступившего в первичную мочу, реабсорбируется преимущественно в толстом сегменте петли Генле. Здесь также происходит реабсорбция значительного количества других ионов, например кальция, бикарбонатов и магния. Тонкий восходящий и нисходящий сегменты имеют значительно более низкую реорбтивную способность, поэтому данные отделы не играют существенной роли в транспорте ни одного из перечисленных растворенных веществ.

Важным компонентом реабсорбции растворенных веществ в толстом восходящем отделе является натрий-калиевая АТФ-аза, расположенная в области базолатеральной мембраны. Как и в проксимальном канальце, реабсорбция здесь тесно связана со способностью Na^+/K^+-насоса поддерживать низкую внутриклеточную концентрацию натрия, что, в свою очередь, создает благоприятные условия для перемещения натрия из просвета канальца в клетку. *В толстом сегменте восходящего отдела перемещение натрия через апикальную мембрану определяется главным образом переносчиком, совместно транспортирующим 1 ион Na^+, 2 иона Cl^- и 1 ион K^+* (рис. 27–9). В качестве движущей силы этот котранспортный белок апикальной мембраны использует энергию, с которой ионы Na^+ по градиенту концентрации устремляются в клетку, ее достаточно и для реабсорбции ионов K^+ против градиента концентрации.

Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле является точкой применения так называемых петлевых диуретиков — мочегонных лекарственных средств, таких как *фуросемид*, *этакриновая кислота* и *буметанид*, которые тормозят действие котранспортного белка. Подробнее об этих средствах см. главу 31.

В толстом восходящем отделе благодаря небольшому положительному заряду в просвете канальца относительно межклеточной жидкости через промежутки между эпителиоцитами осуществляется значительная реабсорбция таких катионов, как Mg^{2+}, Ca^{2+}, Na^+, K^+. Несмотря на то, что совместный транспорт 1 иона Na^+, 2 ионов Cl^- и 1 иона K^+ в совокупности доставляет в клетку одинаковое количество катионов и анионов, в канальце создается небольшой положительный заряд (около 8 мВ), возникающий в результате небольшой утечки калия в просвет канальца. Положительный заряд способствует диффузии катионов, таких как Mg^{2+}, Ca^{2+}, через промежутки между клетками и в межклеточную жидкость.

Апикальная мембрана клеток толстого сегмента также имеет систему контртранспорта ионов Na^+ и H^+, благодаря которой натрий перемещается в клетку, а протоны секретируются в просвет канальца.

Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле практически непроницаем для воды. Следовательно, молекулы воды, доставленные током жидкости в данный сегмент, остаются в его просвете, несмотря на реабсорбцию большого количества растворенных веществ. По мере продвижения к дистальному канальцу жидкость становится все более разведенной, это иллюстрирует важное свойство почек, позволяющее им в различных условиях вырабатывать разведенную или концентрированную мочу (подробно см. главу 28).

Дистальные канальцы

Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле продолжается в *дистальный каналец*. В самом его начале расположен *юкстагломерулярный аппарат*, который регулирует СКФ и кровоснабжение данного нефрона на основе механизма обратной связи. Следующий отдел дистального канальца очень извитой, по резорбтивным свойствам этот отдел во многом сходен с толстым сегментом восходящего отдела петли Генле, т.е. здесь также активно реабсорбируются большинство ионов, включая натрий, калий и хлор. Проницаемость данного отдела для воды и мочевины практически равна нулю, вследствие этого пребывающая в просвете канальца

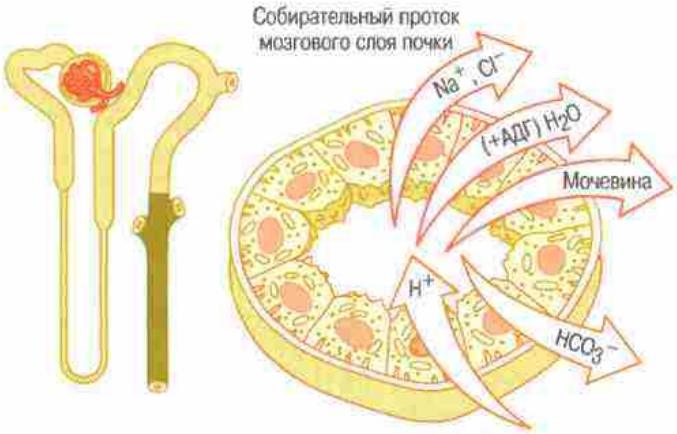


Рис. 27–13

Ультраструктура клеток и характеристика транспорта веществ в собирательном протоке мозгового слоя почки. Собирательные протоки активно реабсорбируют ионы Na^+ и секретируют протоны. Они проницаемы для мочевины, которая здесь реабсорбируется. Реабсорбция воды в данном отделе зависит от концентрации антидиуретического гормона

жидкость становится разбавленной. По этой причине данный отдел также относят к *разводящему мочу сегменту.*

В начальном отделе дистального канальца реабсорбируется около 5% NaCl, попавшего в мочу в результате фильтрации. Котранспортный белок перемещает ионы Na^+ и Cl^- из просвета канальца в клетку, а натрий-калиевая АТФ-аза удаляет натрий из клетки через базолатеральную мембрану (рис. 27–10). Ионы Cl^- путем диффузии через каналы на базолатеральной поверхности мембраны перемещаются из клетки в межклеточную жидкость. *Тиазидные диуретики*, широко применяемые в клинике для лечения гипертонии и сердечной недостаточности, тормозят деятельность этой котранспортной системы.

Вторая половина дистального канальца и корковый отдел собирательных трубочек

Вторая половина дистального канальца и следующий за ним корковый отдел собирательной трубочки имеют схожие функциональные характеристики. Морфологический состав этих отделов представлен двумя четко различаемыми типами клеток: *главными* и *вставочными* (рис. 27–11). Главные клетки реабсорбируют натрий и воду из канальцев, а также секретируют в их просвет ионы K^+. Вставочные клетки реабсорбируют калий и секретируют в просвет канальца ионы H^+.

Главные клетки реабсорбируют натрий и секретируют калий в просвет канальца. *Реабсорбция* натрия и *секреция* калия главными клетками зависит от активности АТФ-азы Na^+/K^+-насоса на базолатеральной мембране (рис. 27–12). Этот насос поддерживает низкую концентрацию натрия в клетке, способствуя таким образом его диффузии снаружи через специализированные каналы. Секреция калия из плазмы крови в просвет канальца главными клетками осуществляется в два этапа: (1) транспорт ионов K^+ в клетку за счет работы АТФ-азы Na^+/K^+-насоса, благодаря чему внутри клетки поддерживается высокая концентрация K^+; (2) диффузия калия по градиенту концентрации из клетки через апикальную мембрану в жидкость в просвете канальца.

Главные клетки являются первичной точкой приложения для *калий-сберегающих диуретиков* — спиронолактона, эплеренона, амилорида и триамтерена. Антагонисты альдостерона конкурируют с одноименным гормоном за связывание с рецепторами в главных клетках и, следовательно, подавляют стимулирующее влияние альдостерона на реабсорбцию натрия и секрецию калия. Блокаторы натриевых каналов непосредственно препятствуют входу натрия в каналы на апикальной мембране и, следователь-

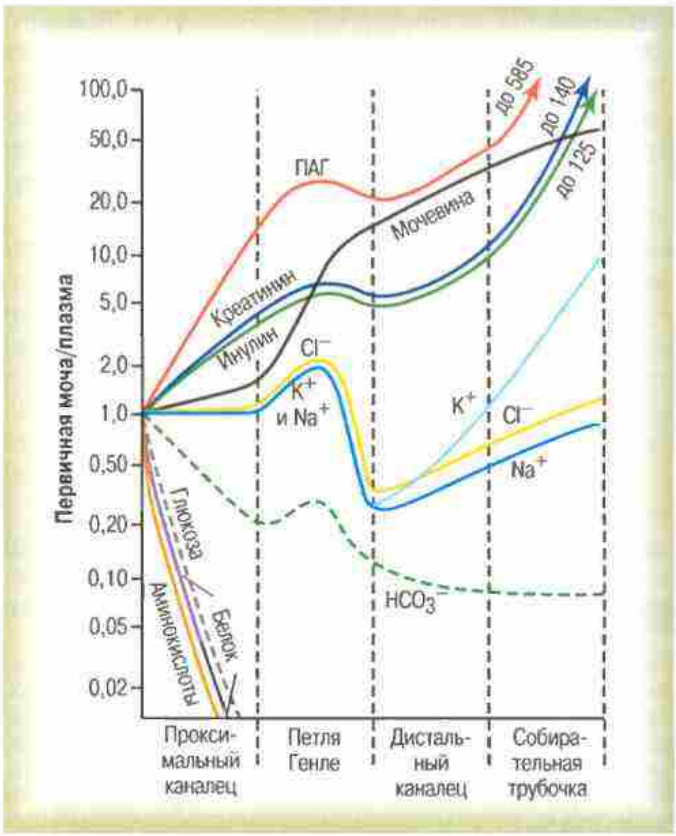


Рис. 27–14

Усредненные значения концентрации различных веществ в различных сегментах канальцевой системы нефрона по отношению к содержанию в плазме. Величина коэффициента, равная 1, означает, что концентрация вещества в канальце такая же, как и в плазме. Коэффициент ниже 1 означает, что вещество реабсорбируется интенсивнее воды; значение, превышающее 1, указывает или на меньшую по сравнению с водой интенсивность реабсорбции, или на секрецию вещества в просвет канальца

но, снижают общее количество ионов Na^+, которые могут быть перемещены Na^+/K^+-насосом на базолатеральной поверхности клетки. Это снижает перенос калия в клетки и в результате уменьшает его секрецию в просвет канальца. По этой причине препараты, блокирующие натриевые каналы, а также антагонисты альдостерона уменьшают выделение калия с мочой и действуют как калий-сберегающие диуретики.

Вставочные клетки активно секретируют протоны, реабсорбируют бикарбонаты и ионы калия. Секреция протонов вставочными клетками определяется водород-транспортирующей АТФ-азой. В этих клетках протоны образуются из угольной кислоты, синтезируемой из воды и углекислого газа с помощью фермента карбоангидразы. Угольная кислота затем диссоциирует на протон и ион бикарбоната. Впоследствии протоны выделяются в каналец, при этом на каждый ион водорода приходится по одному иону бикарбоната, поступающему в межклеточную жидкость со стороны базолатеральной мембраны (подробно см. главу 30). Вставочные клетки способны также участвовать и в реабсорбции ионов калия.

В целом функциональная характеристика *второй половины дистальных канальцев и коркового отдела собирательных трубочек* может быть сведена к следующим основным моментам.

1. Мембраны канальцев обоих перечисленных отделов почти полностью непроницаемы для мочевины, как и в сегменте, разводящем мочу в начале дистального канальца, поэтому почти вся мочевина, которая поступает в данные отделы, проходит через них транзитом. Исключение составляют собирательные протоки в глубине мозгового слоя почки, где происходит реабсорбция небольшого количества мочевины.
2. Вторая половина дистальных канальцев, как и корковый отдел собирательных трубочек, реабсорбирует ионы Na^+. Интенсивность реабсорбции здесь регулируется с помощью гормонов и существенно зависит от альдостерона. В то же время эти сегменты участвуют в выделении ионов K^+ из перитубулярных капилляров в просвет канальца. Данный процесс также регулируется альдостероном и зависит от других факторов, в частности от концентрации ионов K^+ в жидких средах организма.
3. *Вставочные клетки* данных сегментов особенно интенсивно секретируют протоны благодаря деятельности водород-транспортирующих АТФ-аз. Этот процесс отличается от вторично активной секреции проксимальным канальцем, поскольку способен выделять протоны против значительного градиента концентрации, превышающего 1000 : 1 (в проксимальном канальце вторично активный транспорт обеспечивает секрецию при сравнительно небольшом градиенте — от 4 : 1 до 10 : 1), поэтому вставочные клетки играют ключевую роль в регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме.
4. Проницаемость второй половины дистальных канальцев и коркового отдела собирательных трубочек для воды регулируется *АДГ*, который также называют *вазопрессином*. При высоком уровне АДГ мембраны этих сегментов проницаемы для воды, а при его отсутствии проницаемость фактически равна нулю. Этот важный механизм предоставляет организму возможность управлять процессом выделения разбавленной или концентрированной мочи.

Собирательные протоки мозгового слоя почки

Несмотря на то, что собирательные протоки мозгового слоя почки реабсорбируют менее 10% воды и натрия, попавших в результате фильтрации в первичную мочу, они представляют собой отдел нефрона, где состав мочи формируется окончательно. Следовательно, этот отдел играет чрезвычайно важную роль в определении содержания воды и растворенных веществ в выделяемой моче. Эпителиальные клетки собирательных протоков имеют почти кубическую форму с гладкой поверхностью и содержат сравнительно небольшое количество митохондрий (рис. 27–13). Данный сегмент канальцевой системы нефрона имеет следующие особые характеристики.

1. Проницаемость собирательных протоков мозгового слоя для воды регулируется уровнем АДГ. При высоком его содержании вода интенсивно реабсорбируется в межклеточную жидкость, уменьшая таким образом конечный объем мочи и повышая концентрацию растворенных в ней веществ.
2. В отличие от корковых собирательных трубочек собирательные протоки мозгового слоя проницаемы для мочевины. Следовательно, небольшое количество мочевины, которая реабсорбируется в глубине мозгового слоя, способствует увеличению осмолярности в этой зоне, внося определенный вклад в способность почек формировать концентрированную мочу.
3. Клетки собирательного протока, как и эпителий коркового отдела собирательного канальца, способны выделять протоны, преодолевая высокий градиент концентрации. Следовательно, данному сегменту также принадлежит важная роль в регуляции кислотно-щелочного равновесия.

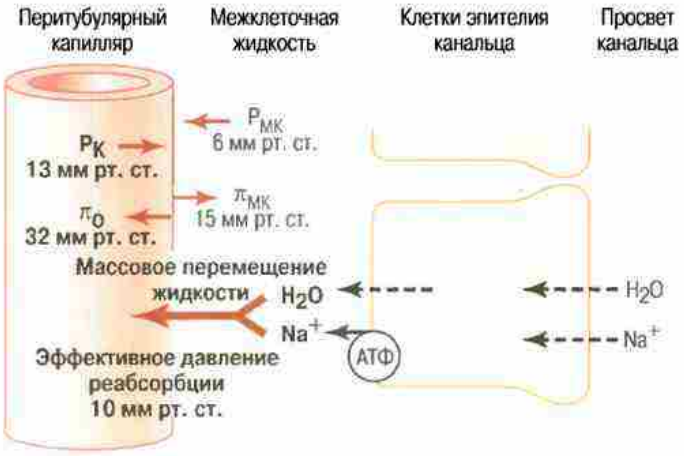


Рис. 27–15

Влияние гидростатического и коллоидно-осмотического давления на реабсорбцию в перитубулярных капиллярах. Приведены значения, соответствующие норме у человека. Эффективное давление реабсорбции 10 мм рт. ст. способствует возврату воды и растворенных веществ из паренхимы почки в перитубулярные капилляры. АТФ – аденозинтрифосфат, $P_К$ – гидростатическое давление в капилляре; $P_{МК}$ – гидростатическое давление в межклеточной жидкости; $\pi_О$ – онкотическое давление белков плазмы в перитубулярных капиллярах; $\pi_{МК}$ – коллоидно-осмотическое давление белков в межклеточной жидкости

Сводные данные по содержанию различных растворенных веществ в разных отделах канальцевой системы

Будет ли растворенное вещество увеличивать свою концентрацию в просвете канальца или нет, определяется тем, как данное соединение реабсорбируется в нефроне по сравнению с водой. Если вода реабсорбируется сильнее, то вещество в просвете будет концентрироваться. При большей реабсорбции вещества жидкость становится более разбавленной.

На рис. 27–14 приведено содержание различных соединений в разных сегментах нефрона. Все значения на данном рисунке представляют собой отношения концентрации вещества в просвете канальца к его содержанию в плазме. Если принять концентрацию соединения в плазме за постоянную величину, то любые изменения данного соотношения будут свидетельствовать об изменении содержания данного вещества внутри канальца.

Если вода реабсорбируется более интенсивно, чем растворенное вещество, то по мере продвижения первичной мочи по сегментам канальцевой системы его концентрация будет постоянно возрастать, превышая значение 1,0. Подобное происходит также, если данное вещество секретируется в просвет канальца. Прогрессивное убывание коэффициента концентрации ниже 1,0 означает, что это соединение по сравнению с водой реабсорбируется более интенсивно.

Верхняя часть рис. 27–14 представлена веществами, содержание которых (например, креатинина) в моче велико. В целом для организма данные соединения не представляют особой ценности, поэтому почки либо вообще не приспособлены к их реабсорбции, либо эта способность резко ограничена. Возможно также, что они попадают в мочу в большом количестве путем секреции в канальцах. В нижней части рисунка, напротив, представлены ценные для организма соединения, которые необходимо сохранить. К ним относят, например, глюкозу и аминокислоты. Они усиленно реабсорбируются и почти ни одно из них не теряется с мочой.

Соотношение между содержанием инулина в просвете канальца и его концентрацией в плазме может служить мерой реабсорбции воды в канальцевой системе нефрона. Инулин — полисахарид, используемый для измерения СКФ. Он не реабсорбируется и не секретируется эпителием канальцев. Следовательно, колебания в концентрации инулина в разных сегментах канальцевой системы отражают изменения содержания воды в канальцевой жидкости.

Например, если коэффициент отношения концентрации инулина в просвете канальца к его содержанию в плазме увеличится в конце проксимального канальца с 1,0 примерно до 3,0, это означает, что в данной области концентрация инулина в 3 раза выше, чем в плазме и первичной моче. Поскольку инулин в просвет канальца не секретируется и не реабсорбируется, данный коэффициент 3,0 также означает, что в просвете канальца осталось только 1/3 воды от общего количества, прошедшего через почечный фильтр, а 2/3 объема были реабсорбированы в проксимальном канальце. В конце собирательных протоков данный коэффициент возрастает примерно до 125 (см. рис. 27–14), означая, что в моче остается только 1/125 всей жидкости, прошедшей через почечный фильтр, а 99% реабсорбировано в нефроне.

Регуляция реабсорбции в канальцах

Поскольку поддержание равновесия между канальцевой реабсорбцией и клубочковой фильтрацией является принципиально важным, существуют многочисленные нервные, гуморальные и местные механизмы, регулирующие реабсорбцию в канальцах, подобно тем, которые служат для управления фильтрацией в клубочках. Важной особенностью регуляции реабсорбции, что особенно характерно для гуморальных механизмов, является ее избирательность:

Табл. 27–2

Факторы, способные оказывать влияние на реабсорбцию в перитубулярных капиллярах

↑ P_K → ↓ Реабсорбция
- ↓R_A → ↑ P_K
- ↓$R_Э$ → ↑ P_K
- ↑ Артериальное давление → ↑ P_K

↑ π_O → ↑ Реабсорбция
- ↑π_A → ↑π_O
- ↑ ФФ → ↑π_O

↑ $K_Ф$ → ↑ Реабсорбция

P_K — гидростатическое давление в перитубулярном капилляре; R_A – $R_Э$ — сопротивление в приносящей и выносящей артериолах, соответственно; π_O — онкотическое давление в перитубулярном капилляре; π_A — онкотическое давление в артериальной крови; ФФ — фракция фильтрации; $K_Ф$ — коэффициент фильтрации в перитубулярном капилляре.

перенос одного вещества не зависит от реабсорбции другого.

Гломерулотубулярное равновесие — способность канальцев увеличивать интенсивность реабсорбции в ответ на увеличение фильтрации

Одним из основных механизмов в регуляции канальцевой реабсорбции является присущая канальцам способность увеличивать реабсорбцию в ответ на возрастание фильтрационной нагрузки. Этот феномен носит название *гломерулотубулярного равновесия*. Например, при повышении СКФ с 125 до 150 мл/мин абсолютный показатель реабсорбции в проксимальном канальце также возрастает с 81 мл/мин (65% СКФ) до 97,5 мл/мин (снова 65% СКФ). Таким образом, благодаря такому равновесию при увеличении фильтрационной нагрузки происходит соответственное возрастание реабсорбции. Количество реабсорбированной жидкости, попавшей в проксимальный каналец при фильтрации, остается на относительно постоянном уровне, составляя приблизительно около 65%.

Аналогичное равновесие в какой-то степени наблюдается и в других отделах канальцевой системы, особенно в петле Генле. Точные механизмы, благодаря которым поддерживается равновесие, до конца не ясны, однако они могут быть связаны с изменениями сил, действующих в просвете канальцев или в окружающем их межклеточном пространстве, что будет изложено далее. Очевидно, что гломерулотубулярное равновесие не зависит от гуморальных влияний, что доказывается в опытах на изолированной почке или полностью изолированных проксимальных канальцах.

Значение гломерулотубулярного равновесия заключается в том, что с его помощью при увеличении СКФ можно избежать перегрузки дистальных сегментов нефрона. Данный механизм выполняет функцию второй «линии обороны», стабилизируя выделение мочи при внезапных изменениях СКФ. (Первая «линия обороны» включает механизмы саморегуляции кровотока в клубочке, которые предотвращают изменения СКФ.)

Саморегуляция кровотока в клубочке и гломерулотубулярное равновесие, вместе взятые, предупреждают развитие значительных изменений объема жидкости в дистальных канальцах при колебаниях артериального давления или других нарушениях, которые при отсутствии компенсирующих механизмов приводили бы к непоправимым сбоям в системе регуляции водно-солевого обмена.

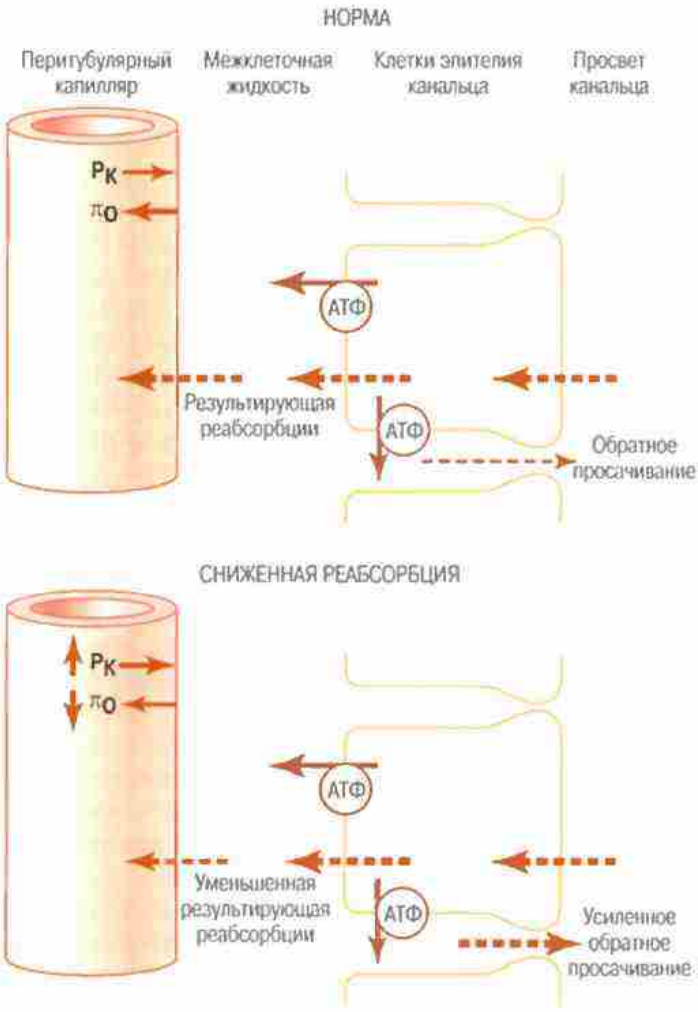


Рис. 27–16

Реабсорбция в проксимальном канальце и перитубулярных капиллярах при нормальных условиях (вверху) и при сниженной реабсорбции в перитубулярных капиллярах (внизу), вызванная или увеличением гидростатического давления в капиллярах (P_K), или снижением в них онкотического давления (π_O). Уменьшение реабсорбции в капиллярах, в свою очередь, уменьшает реабсорбцию растворенных веществ и воды в канальцах путем увеличения количества растворенных веществ и воды, которая просачивается назад в просвет канальцев через плотные контакты эпителиальных клеток, особенно в проксимальном канальце

Перитубулярные капилляры и силы, действующие в межклеточной жидкости почки

Гидростатическое и коллоидно-осмотическое давление представляют собой силы, управляющие процессом реабсорбции в перитубулярных капиллярах, подобно тому, как эти силы определяют процесс фильтрации в капиллярах клубочка. Изменения реабсорбции в этих капиллярах способны, в свою очередь, повлиять на гидростатическое и коллоидно-осмотическое давление в межклеточной жидкости почечной ткани и в итоге — на реабсорбцию воды и растворенных веществ из канальцевой системы почки.

Нормальные значения, определяющие величину и интенсивность реабсорбции. Жидкость, прошедшая через почечный фильтр и канальцевую систему почки, на своем пути теряет вследствие реабсорбции в норме более 99% воды и бóльшую часть растворенных в ней веществ. Жидкость и электролиты реабсорбируются из канальцев в межклеточное вещество почки, а оттуда — в перитубулярные капилляры. В норме показатель реабсорбции в них составляет почти 124 мл/мин.

Реабсорбция в перитубулярных капиллярах может быть вычислена по формуле:

$$\text{Реабсорбция} = K_Ф \times \text{Эффективное давление реабсорбции.}$$

Эффективное давление реабсорбции в перитубулярных капиллярах является суммарным результатом действия гидростатических и коллоидно-осмотических сил. Таким образом, реабсорбции препятствуют: (1) гидростатическое давление в перитубулярных капиллярах ($P_Г$); (2) коллоидно-осмотическое давление белков в межклеточной жидкости ($\pi_{МК}$). Одновременно реабсорбции способствуют: (3) гидростатическое давление в межклеточной жидкости ($P_{МК}$); (4) онкотическое давление белков плазмы в перитубулярных капиллярах ($\pi_О$).

На рис. 27–15 приведены усредненные значения перечисленных выше факторов. Поскольку уровень гидростатического давления в перитубулярных капиллярах в норме составляет около 13 мм рт. ст., а в паренхиме почки в среднем — 6 мм рт. ст., после вычитания получим суммарный гидростатический градиент давления, направленный против реабсорбции, равный 7 мм рт. ст. Разность, полученная при подсчете общего коллоидно-осмотического давления, т.е. между онкотическим давлением плазмы (32 мм рт. ст.) и коллоидно-осмотическим давлением в паренхиме почки (15 мм рт. ст.), составит в пользу реабсорбции около 17 мм рт. ст. Следовательно, эффективное давление реабсорбции представлено разностью между общим коллоидно-осмотическим давлением (17 мм рт. ст.) за вычетом суммарного гидростатического градиента (7 мм рт. ст.). В итоге получим 10 мм рт. ст., что является достаточно высокой величиной — такой же, как и в капиллярах клубочка, но противоположной по знаку.

Вследствие высокой проницаемости и большой площади поверхности свой значительный вклад в интенсивность реабсорбции в перитубулярных капиллярах вносит также коэффициент фильтрации ($K_Ф$). Поскольку интенсивность реабсорбции в норме — 124 мл/мин, а эффективное давление — 10 мм рт. ст., $K_Ф$ будет равен 12,4 мл/мин/мм рт. ст.

Регуляция реабсорбции в перитубулярных капиллярах. Два фактора, которые в основном определяют реабсорбцию в перитубулярных капиллярах и непосредственно зависят от гемодинамики в почке, представлены гидростатическим и онкотическим давлением в перитубулярных капиллярах. *Гидростатическое давление в перитубулярных капиллярах* зависит от *уровня артериального давления* и *сосудистого сопротивления приносящей и выносящей артериол*: (1) увеличение артериального давления способствует повышению гидростатического давления в пери-

Табл. 27–3

Гормоны, регулирующие реабсорбцию в канальцевой системе нефрона

Гормон	Точка приложения	Действие
Альдостерон	Собирательные трубочки и протоки	↑ реабсорбцию NaCl, H_2O, ↑ секрецию K^+
Ангиотензин II	Проксимальные канальцы, толстый восходящий отдел петли Генле/дистальные канальцы, собирательные трубочки	↑ реабсорбцию NaCl, H_2O, ↑ секрецию H^+
Антидиуретический гормон	Дистальные канальцы/собирательные трубочки и протоки	↑ реабсорбцию H_2O
Предсердный натрийуретический пептид	Дистальные канальцы/собирательные трубочки и протоки	↓ реабсорбцию NaCl
Паратиреоидный гормон	Проксимальные канальцы, толстый восходящий отдел петли Генле/дистальные канальцы	↓ реабсорбцию PO_4^{3-}, ↑ реабсорбцию Ca^{2+}

тубулярных капиллярах и уменьшает показатель реабсорбции. Этот эффект в известной мере компенсируется механизмом саморегуляции почечного кровотока, поддерживающим как кровоток, так и гидростатическое давление в сосудах почки на постоянном уровне; (2) увеличение сосудистого сопротивления приносящей или выносящей артериолы снижает гидростатическое давление в перитубулярных капиллярах и способствует реабсорбции. Несмотря на то, что при сужении выносящей артериолы гидростатическое давление в клубочке увеличивается, в перитубулярных капиллярах оно падает.

Вторым основным фактором, определяющим реабсорбцию в перитубулярных капиллярах, является *онкотическое давление* плазмы в этих сосудах; его повышение увеличивает реабсорбцию. *Онкотическое давление в перитубулярных капиллярах определяется*: (1) *системным онкотическим давлением в плазме крови*, повышение которого способствует возрастанию онкотического давления в капиллярах, таким образом увеличивая реабсорбцию; (2) *фракцией фильтрации*: чем она выше, тем больше плазмы профильтровывается в клубочке и, следовательно, больше белка концентрируется в капилляре. Таким образом, повышение фракции фильтрации также способствует реабсорбции в перитубулярных капиллярах. Поскольку фракция фильтрации определяется как отношение СКФ к плазмотоку в почке, она может возрастать в результате либо повышения СКФ, либо снижения почечного плазмотока. Некоторые сосудосуживающие вещества, например ангиотензин II, усиливает реабсорбцию в капиллярах, уменьшая почечный плазмоток и увеличивая фракцию фильтрации, что будет обсуждаться далее.

Изменения $K_Ф$ в перитубулярных капиллярах, поскольку данный коэффициент зависит от проницаемости и площади поверхности этих сосудов, могут также повлиять на интенсивность реабсорбции. Увеличение $K_Ф$ усиливает реабсорбцию, тогда как его уменьшение ее снижает. $K_Ф$ остается сравнительно постоянным при многих физиологических состояниях. В табл. 27–2 приведена сводка по факторам, способным влиять на интенсивность реабсорбции в перитубулярных капиллярах.

Гидростатическое и коллоидно-осмотическое давление в паренхиме почки. В итоге изменение соотношения сил, обеспечивающих реабсорбцию в перитубулярных капиллярах, приводит к подобным сдвигам и в паренхиме почки. Например, при снижении онкотического или повышении гидростатического давления в перитубулярных капиллярах уменьшается отток жидкости и растворенных веществ из паренхимы почки в просвет капилляров. Это, в свою очередь, увеличивает гидростатическое давление и уменьшает вследствие разведения коллоидно-осмотическое давление в межклеточной жидкости почки, что снижает эффективное давление реабсорбции в канальцевой системе, особенно в проксимальном отделе.

Понять, каким образом механизмы, изменяющие гидростатическое и коллоидно-осмотическое давления в межклеточной жидкости, влияют на реабсорбцию в канальцах, можно при исследовании областей нефрона, в которых реабсорбируются растворенные вещества и вода (рис. 27–16). Как только растворенные вещества попадут в межклеточные промежутки или в паренхиму почки, вода покинет просвет канальца благодаря активному транспорту или диффузии, устремляясь под действием осмоса в межклеточное пространство. Когда и вода, и растворенные вещества окажутся в межклеточном пространстве, они могут быть удалены оттуда с помощью перитубулярных капилляров в кровь либо с помощью диффузии через клеточные контакты обратно в просвет канальца. Так называемые плотные контакты между эпителиоцитами проксимального канальца в действительности достаточно проницаемы, поэтому через них в обоих направлениях способно перемещаться значительное количество ионов Na^+. В норме при высоком уровне реабсорбции в перитубулярных капиллярах перемещение воды и растворенных веществ преобладает над небольшой утечкой в просвет канальцев. Однако при снижении реабсорбции в капиллярах (см. рис. 27–16) гидростатическое давление в межклеточной жидкости повышается, а тенденция к утечке большого количества растворенных веществ и воды в просвет канальца возрастает, снижая таким образом эффективность реабсорбции.

Обратная ситуация происходит при возрастании реабсорбции в перитубулярных капиллярах до уровня выше нормы. Вначале увеличение реабсорбции способствует уменьшению гидростатического давления и росту коллоидно-осмотического давления в межклеточной жидкости. Оба этих фактора направляют жидкость и растворенные в ней вещества из просвета канальца в межклеточное пространство, поэтому их утечка уменьшается, а канальцевая реабсорбция возрастает.

Таким образом, благодаря изменениям гидростатического и коллоидно-осмотического давления в почечной паренхиме реабсорбция в перитубулярных капиллярах воды и растворенных в ней веществ точно соответствует реабсорбции их из канальца в межклеточное пространство. Следовательно, в целом *силы, которые увеличивают реабсорбцию в перитубулярных капиллярах, также способствуют реабсорбции в канальцах. И наоборот, при изменениях кровооб-*

Табл. 27–4

Использование клиренса для количественной оценки функции почки

Термин	Уравнение	Единица измерения
Клиренс	$C_B = \frac{U_B \times V}{P_B}$	мл/мин
Скорость клубочковой фильтрации	$СКФ = \frac{U_{инулина} \times V}{P_{инулина}}$	
Относительный клиренс	$\text{Относительный клиренс} = \frac{C_B}{C_{инулина}}$	—
Эффективный почечный плазмоток	$ЭППТ = C_{ПАГ} = \frac{U_{ПАГ} \times V}{P_{ПАГ}}$	мл/мин
Почечный плазмоток	$ППТ = \frac{C_{ПАГ}}{E_{ПАГ}} = \frac{(U_{ПАГ} \times V/P_{ПАГ})}{(P_{ПАГ} - V_{ПАГ}/P_{ПАГ})} = \frac{U_{ПАГ} \times V_{ПАГ}}{P_{ПАГ} - V_{ПАГ}}$	мл/мин
Кровоток в почке	$\text{Кровоток в почке} = \frac{ППТ}{1 - \text{Гематокрит}}$	мл/мин
Интенсивность выделения	Интенсивность выделения = $(U_B \times V)$	мг/мин, ммоль/мин или мэкв/мин
Интенсивность реабсорбции	Интенсивность реабсорбции = Фильтрация – – Выделение = $(СКФ \times P_B) - (U_B \times V)$	мг/мин, ммоль/мин или мэкв/мин
Интенсивность секреции	Интенсивность секреции = Интенсивность выделения – Фильтрация	мг/мин, ммоль/мин или мэкв/мин

ращения в почке, приводящих к снижению реабсорбции в перитубулярных капиллярах, реабсорбция воды и растворенных веществ в канальцевой системе снижается.

Влияние системного артериального давления на образование мочи. Механизмы прессорных натрийуреза и диуреза

Даже небольшой подъем артериального давления приводит к выраженному возрастанию выделения натрия и воды с мочой. Эти явления называют, соответственно, *прессорным натрийурезом* и *прессорным диурезом*. Благодаря механизмам саморегуляции (см. главу 26) увеличение системного артериального давления в пределах от 75 до 160 мм рт. ст., как правило, оказывает незначительное влияние на кровоток в почке и СКФ. Подъем артериального давления вносит свой вклад в образование мочи посредством небольшого возрастания СКФ. Нарушение механизма саморегуляции кровотока в почке, часто возникающее при патологии, в значительно большей степени увеличивает СКФ в ответ на возрастание артериального давления.

Вторым эффектом повышения давления в артериях почки является уменьшение доли реабсорбируемых канальцами ионов натрия и воды. Механизмы, ответственные за реализацию этого эффекта, включают небольшое увеличение гидростатического давления в перитубулярных капиллярах, особенно в прямых сосудах мозгового слоя, и следующее за этим возрастание давления в почечной паренхиме. Как уже обсуждалось, повышение гидростатического давления в этой области усиливает утечку натрия в просвет канальца, увеличивая таким образом количество натрия и воды в конечной моче.

Третьим показателем, который содействует прессорным диурезу и натрийурезу, является уменьшение образования ангиотензина II. Как известно, ангиотензин II увеличивает реабсорбцию натрия в канальцах, стимулирует секрецию альдостерона, чем дополнительно способствует реабсорбции натрия. Следовательно, пониженное образование ангиотензина II уменьшает реабсорбцию натрия в канальцах, что наблюдается при увеличении артериального давления.

Гуморальная регуляция канальцевой реабсорбции

Точная регуляция объемов жидких сред и концентрации растворенных в них веществ требует от почек выделения воды и различных веществ с различной интенсивностью, иногда независимо друг от друга. Например, при увеличении поступления калия почки должны выделять его более интенсивно, поддерживая при этом выделение натрия и других электролитов на нормальном уровне. Аналогично при изменении поступления натрия почки должны соответствующим образом отрегулировать его выделе-

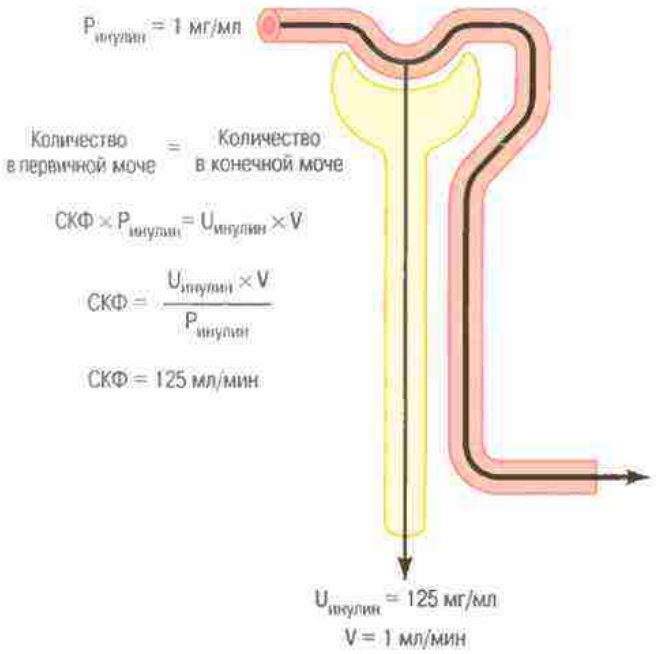


Рис. 27–17

Измерение скорости клубочковой фильтрации с помощью клиренса инулина. Инулин свободно фильтруется в клубочках, но не реабсорбируется почечными канальцами. $P_{инулин}$ – концентрация инулина в плазме, $U_{инулин}$ – концентрация инулина в моче, V – отделение мочи, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ние без ущерба для других электролитов. В организме задача избирательной реабсорбции электролитов и воды выполняется с помощью нескольких гормонов. В табл. 27–3 приведены сводные данные по некоторым наиболее важным гормонам, регулирующим канальцевую реабсорбцию с учетом места их действия в канальцевой системе, а также влияния на выделение воды и растворенных веществ. Действие некоторых гормонов подробно рассмотрено в главах 28 и 29. Далее кратко рассмотрим их влияние на канальцы.

Альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия и секрецию калия. Альдостерон, выделяемый клубочковой зоной коры надпочечников, является важным регулятором реабсорбции натрия и секреции калия почечными канальцами. *Клетками-мишенями альдостерона являются главные клетки корковых собирательных трубочек.* Механизм, благодаря которому альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия и в то же время повышает секрецию калия, заключается в активации натрий-калиевой АТФ-азы на базолатеральной мембране эпителиоцитов. Альдостерон также увеличивает проницаемость апикальной мембраны для натрия. Механизмы действия альдостерона на клеточном уровне обсуждаются в главе 77.

При отсутствии альдостерона, связанном с повреждением или нарушением функции надпочечников (например, при *болезни Аддисона*), организм теряет натрий и задерживает калий, и

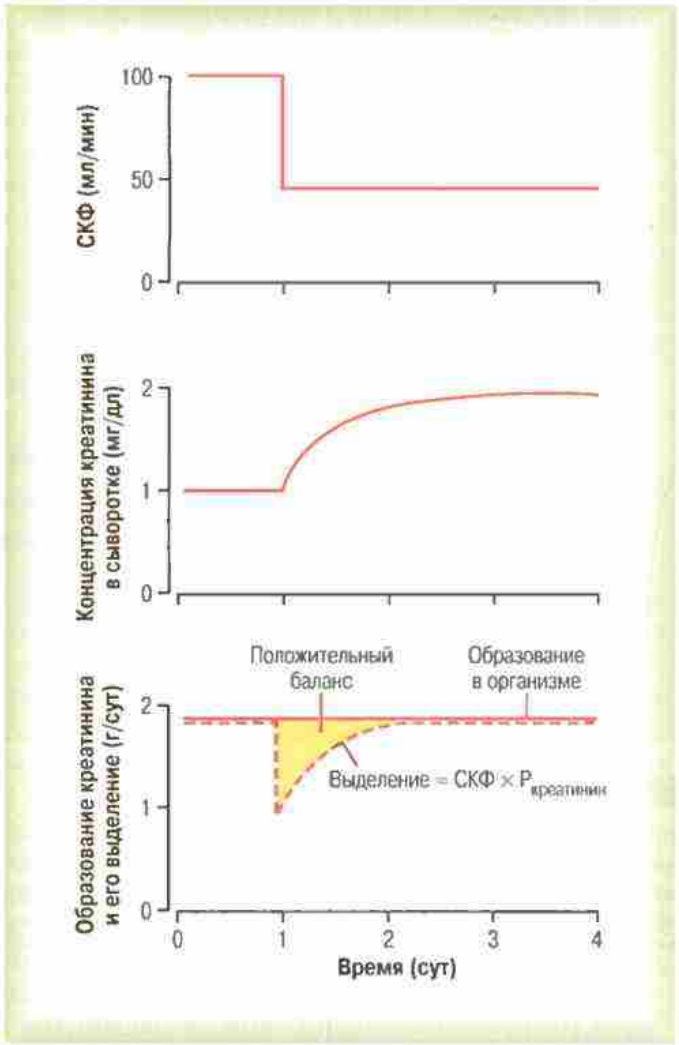


Рис. 27–18

Эффект снижения на 50% скорости клубочковой фильтрации на концентрацию креатинина в сыворотке и его выделение при постоянном уровне образования креатинина в организме. $P_{креатинин}$ – содержание креатинина в плазме, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

наоборот, его избыточная секреция, например при опухолях надпочечников (*синдром Кона*), приводит к задержке натрия и истощению запасов калия. Хотя для повседневной регуляции содержания натрия могут использоваться минимальные количества альдостерона, невозможность секретировать гормон в соответствующем количестве существенным образом сказывается на регуляции выделения калия с мочой и его концентрации в жидких средах организма. Таким образом, альдостерон имеет гораздо большее значение для регуляции содержания калия в организме, чем для натрия.

Ангиотензин II увеличивает реабсорбцию воды и натрия. Ангиотензин II, возможно, является наиболее сильным гормоном, задерживающим натрий в организме. Его образование увеличивается при снижении артериального давления либо уменьшении объема внеклеточной жидкости,

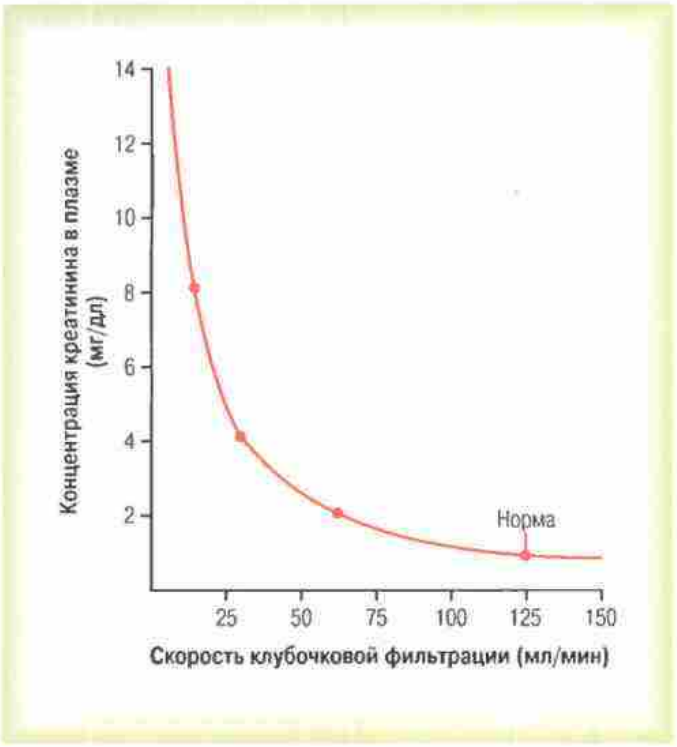


Рис. 27–19

Приблизительное соотношение между скоростью клубочковой фильтрации и концентрацией креатинина в плазме при установлении равновесия. Снижение СКФ на 50% увеличит концентрацию креатинина в плазме в 2 раза по сравнению с нормой при условии, если образование креатинина в организме остается постоянным

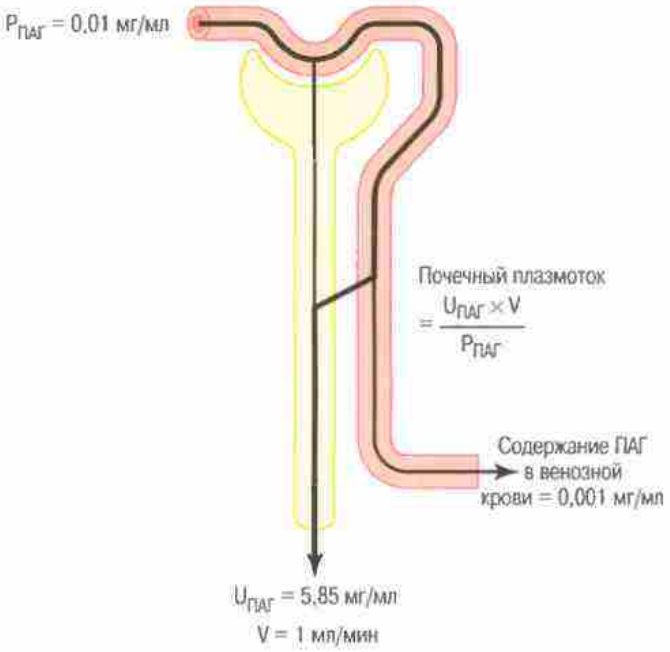


Рис. 27–20

Измерение почечного плазмотока с помощью клиренса парааминогиппуровой кислоты. ПАГ свободно фильтруется в клубочках и также секретируется из перитубулярных капилляров в просвет канальца. Количество ПАГ в почечной артерии почти равно количеству ПАГ, выделенной с мочой. Следовательно, почечный плазмоток может быть рассчитан по клиренсу ПАГ ($K_{ПАГ}$). Для получения более точного результата следует вводить поправку на содержание ПАГ в крови до и после прохождения ее через почки. $P_{ПАГ}$ – содержание ПАГ в плазме артериальной крови; $U_{ПАГ}$ – концентрация ПАГ в моче; V – отделение мочи

что наблюдается при кровотечении, потере воды и солей жидкими средами организма (см. главу 19). Увеличение образования ангиотензина II способствует стабилизации артериального давления, возвращая его и объем внеклеточной жидкости к норме благодаря усилению реабсорбции натрия и воды в канальцах. Стабилизация артериального давления осуществляется тремя основными способами.

1. *Ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона*, что, в свою очередь, увеличивает реабсорбцию натрия.
2. *Ангиотензин II сужает просвет выносящей артериолы*, изменяя кровообращение в перитубулярных капиллярах, увеличивая таким образом реабсорбцию воды и натрия. Во-первых, сужение просвета выносящей артериолы уменьшает гидростатическое давление в перитубулярных капиллярах, что способствует усилению реабсорбции в канальцах, особенно в проксимальных. Во-вторых, сужение просвета выносящей артериолы, уменьшая почечный кровоток, увеличивает фракцию фильтрации в клубочке, приводя к концентрированию белков и повышению онкотического давления в перитубулярных капиллярах. Это усиливает реабсорбцию натрия и воды в капиллярах и канальцах.
3. *Ангиотензин II непосредственно стимулирует реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, петлях Генле, дистальных канальцах и собирательных трубочках.* Одним из непосредственных эффектов ангиотензина II является активация АТФ-азы Na^+/K^+-насоса, расположенного на базолатеральной поверхности мембран эпителия канальцев. Вторым механизмом служит активация Na^+/H^+-насоса на апикальной мембране клеток, особенно в проксимальной трубочке. Таким образом, ангиотензин II стимулирует транспорт натрия как через апикальную, так и базолатеральную мембраны канальцевого эпителия.

Перечисленные эффекты ангиотензина II при повышении его содержания приводят к значительной задержке натрия почками.

АДГ усиливает реабсорбцию воды. Наиболее важное действие АДГ в почке заключается в увеличении проницаемости эпителия дистальных канальцев, собирательных трубочек и протоков для воды. Действие гормона способствует сохранению запасов воды в организме, например при обезвоживании. При отсутствии АДГ проницаемость дистальных канальцев и собирательных протоков для воды очень низка, что приводит к выделению большого количества сильно разве-

денной мочи. Таким образом, действие АДГ играют ключевую роль в регуляции степени разведения мочи (см. главы 28 и 75).

АДГ связывается с особыми *V_2-рецепторами*, расположенными в клетках на выходе из дистальных канальцев, собирательных трубочек и собирательных протоков. Связь с рецепторами приводит к увеличению образования цАМФ и активации протеинкиназ в клетке, а это, в свою очередь, способствует перемещению внутриклеточного белка, называемого *аквапорином 2* (АП-2), в сторону апикальной мембраны. Молекулы АП-2, организуясь вместе, сливаются с мембраной и формируют *водные каналы*, позволяя воде перемещаться в клетки. Есть и другие аквапорины, активность которых, как полагают, независит от АДГ: АП-3 и АП-4, расположенные на базолатеральной мембране. Они обеспечивают путь, по которому вода быстро покидает клетки. Постоянно высокий уровень АДГ усиливает транскрипцию гена, отвечающего за синтез АП-2, что увеличивает образование этого белка в эпителиоцитах почечных канальцев. Когда концентрация АДГ уменьшается, молекулы АП-2 перемещаются назад в цитоплазму, таким образом уменьшая число водных каналов на апикальной мембране и снижая ее проницаемость для воды.

Предсердный натрийуретический пептид снижает реабсорбцию натрия и воды. Эндокринные клетки предсердий в ответ на увеличение объема плазмы и перерастяжение камер сердца выделяют *предсердный натрийуретический пептид*. Его высокое содержание, в свою очередь, тормозит реабсорбцию натрия и воды почечными канальцами, особенно в собирательных протоках почки. Снижение реабсорбции натрия и воды увеличивает выделение их с мочой, способствуя таким образом возвращению объема крови к прежней, нормальной величине.

Паратиреоидный гормон усиливает реабсорбцию кальция. Паратиреоидин — один из наиболее важных гормонов, регулирующих содержание кальция в организме. Основное действие в почках связано с увеличением реабсорбции кальция, особенно в дистальных канальцах, а также, по-видимому, и в петле Генле. Паратиреоидин влияет также и на другие процессы, включая торможение проксимальными канальцами реабсорбции фосфатов и стимулирование реабсорбции магния в петле Генле (см. главу 29).

Активация симпатического отдела автономной нервной системы усиливает реабсорбцию натрия

Активация симпатического отдела автономной нервной системы может уменьшать выделение натрия и воды путем сужения просвета почечных артериол и как следствие — уменьшения СКФ. Симпатические влияния также увеличивают реабсорбцию натрия в проксимальном канальце, толстом восходящем отделе петли Генле и, возможно, в более дистальных частях канальцевой системы. Наконец, стимуляция симпатического отдела увеличивает выделение в кровь ренина и способствует образованию ангиотензина II, который дополнительно усиливает реабсорбцию в канальцах и уменьшает выделение натрия почкой.

Использование методики клиренса для количественной оценки функции почки

Оценка интенсивности, с которой плазма «очищается» от различных веществ, предоставляет хорошую возможность количественно определить эффективность их выделения почками (см. табл. 27–4). *Почечным клиренсом данного вещества называют объем плазмы крови, который с помощью почек освобождается от вещества за единицу времени.* Это определение является отчасти отвлеченным, поскольку объема плазмы, который *полностью* освобождается от данного вещества, в отдельности не существует. Тем не менее, почечный клиренс позволяет исследовать выделительную функцию почек и, как рассмотрим далее, может использоваться для количественного определения почечного кровотока, а также для оценки основных функций почек, таких как клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция и канальцевая секреция.

Проиллюстрируем принцип клиренса на следующем примере: если в каждом миллилитре плазмы, протекающей через почки, содержится 1 мг вещества и если каждую минуту 1 мг этого вещества выделяется с конечной мочой, «очищение» плазмы в данном случае составит 1 мл/мин. Таким образом, клиренс (коэффициент «очищения») имеет отношение к объему плазмы, который должен пройти через почки и доставить необходимое количество вещества для выделения его с мочой в единицу времени. Математически клиренс выражают формулой:

$$C_B \times P_B = U_B \times V,$$

где C_B — клиренс вещества; P_B — концентрация вещества в плазме; U_B — концентрация вещества в моче; V — объем мочи.

Преобразовав уравнение, клиренс может представить как:

$$C_B = \frac{U_B \times V}{P_B}.$$

Таким образом, клиренс вещества равен интенсивности выделения данного вещества с мочой ($U_B \times V$), деленного на концентрацию его в плазме.

Клиренс инулина можно использовать для оценки СКФ

Если вещество свободно, как и вода, фильтруется в клубочке, не реабсорбируется и не секретируется почечными канальцами, тогда интенсивность его выделения с мочой ($U_B \times V$) будет равна скорости фильтрации вещества в клубочках (СКФ $\times P_B$). Таким образом:

$$СКФ \times P_B = U_B \times V.$$

СКФ может быть вычислена путем определения клиренса вещества:

$$СКФ = \frac{U_B \times V}{P_B} = C_B.$$

Веществом, удовлетворяющим перечисленным критериям, является *инулин* — полисахарид с молекулярной массой около 5200. Инулин в организме не синтезируется, он присутствует в корнях определенных растений, для изучения СКФ его следует вводить внутривенно.

На рис. 27–17 приведены данные по содержанию инулина в различных сегментах нефрона. В этом примере концентрация инулина в плазме — 1 мг/мл, в моче — 125 мг/мл, интенсивность образования мочи — 1 мл/мин. Следовательно, за 1 мин в мочу попадают 125 мг инулина. Затем подсчитывают клиренс инулина через отношение его содержания в моче к концентрации в плазме, что составит 125 мл/мин. Следовательно, количество плазмы, проходящей через почечные сосуды и профильтрованной в клубочках для доставки такого количества инулина в конечную мочу, должно составить 125 мл.

Инулин — не единственное вещество, которое может применяться для определения СКФ. Другие соединения, используемые в клинике для оценки СКФ, включают *радиоактивный иоталамат* и *креатинин*.

Клиренс креатинина и его концентрацию в плазме можно использовать для оценки СКФ

Креатинин является побочным продуктом метаболизма скелетных мышц и выводится из организма почти полностью за счет фильтрации в клубочках, поэтому его клиренс может также применяться для оценки СКФ. Поскольку изучение клиренса креатинина не требует внутривенных инъекций, этот метод применяют в клинике наиболее широко. Тем не менее, клиренс креатинина является не совсем совершенным показателем в оценке СКФ, поскольку небольшое его количество секретируется канальцами, поэтому суммарное выделение креатинина немного превышает количество, прошедшее через почечный фильтр. При измерении концентрации креатинина в плазме вследствие неспецифичности допускается небольшая ошибка, приводящая к завышению его истинного содержания. По случайному стечению обстоятельств эти две ошибки имеют тенденцию компенсировать друг друга, поэтому клиренс креатинина с достаточным основанием следует отнести к методу, способному отражать состояние СКФ.

В некоторых случаях, с практической точки зрения, для измерения клиренса креатинина (C_{Kp}) не совсем удобно собирать мочу. Информацию о приблизительном соответствии *изменениям* СКФ можно получить, просто измерив концентрацию креатинина в плазме (P_{Kp}), которая обратно пропорциональна СКФ:

$$СКФ \approx C_{Kp} = \frac{U_{Kp} \times V}{P_{Kp}}.$$

Если СКФ внезапно уменьшится на 50%, почки профильтруют и выделят вдвое меньше креатинина, вызывая его накопление в жидких средах и увеличивая его содержание в плазме. Концентрация креатинина в плазме будет расти до тех пор, пока количество прошедшего через клубочки креатинина ($P_{Kp} \times$ СКФ) и его выделение ($U_{Kp} \times V$) не уравновесится. Это произойдет, когда содержание креатинина в плазме возрастет по сравнению с нормой примерно в 2 раза (рис. 27–18). Если СКФ упадет до 1/4 нормы, содержание креатинина в плазме должно возрасти по сравнению с нормой примерно в 4 раза; падение СКФ до 1/8 нормы должно сопровождаться увеличением концентрации креатинина в 8 раз. Таким образом, несмотря на уменьшение СКФ при установлении равновесия, скорость выделения креатинина равна интенсивности его образования в организме. Однако нормальная скорость выделения креатинина объясняется, как видно на рис. 27–19, повышенным содержанием его в плазме.

Клиренс ПАГ можно использовать для оценки почечного плазмотока

Теоретически, если плазма *полностью* очищается от вещества, показатель его клиренса равен общему плазмотоку в почке. Другими словами, суммарное количество вещества, доставленное в почки кровью (почечный плазмоток $\times P_B$), должно быть равно общему количеству вещества, выделенному с мочой ($U_B \times V$). Таким образом, почечный плазмоток может быть вычислен по формуле:

$$ППТ = \frac{U_B \times V}{P_B} = C_B.$$

Поскольку СКФ составляет только около 20% общего плазмотока, для полного очищения плазмы вещество должно быть выделено с по-

мощью канальцевой секреции (рис. 27–20). Веществ, которые *полностью* выводятся почками из плазмы, не существует. Тем не менее, от одного соединения ПАГ плазма очищается с помощью почек на 90%. Следовательно, клиренс ПАГ можно использовать для примерной оценки плазмотока в почках. Для достижения более точного результата следует вводить поправку на содержание ПАГ в крови до и после прохождения ее через почки. Долю ПАГ, извлекаемую из крови почками, называют *коэффициентом извлечения ПАГ*, в норме он равен в среднем 90%. При патологии почек коэффициент извлечения может уменьшаться, поскольку поврежденные канальцы не в состоянии секретировать ПАГ в мочу.

Вычисление ППТ можно проиллюстрировать на следующем примере: предположим, что содержание ПАГ в плазме — 0,01 мг/мл, в моче — 5,85 мг/мл и выделение мочи — 1 мл/мин. Клиренс ПАГ может быть вычислен с помощью показателя интенсивности выделения вещества с мочой (5,85 мг/мл × 1 мл/мин), деленного на концентрацию ПАГ в плазме (0,01 мл/мин). Рассчитанный таким образом клиренс ПАГ составит 585 мл/мин.

Если коэффициент извлечения для ПАГ равен 90%, то фактический плазмоток в почке равен 585 мл/мин × 0,9 = 650 мл/мин. Таким образом, общий плазмоток в почке может быть вычислен следующим образом:

$$\text{Почечный плазмоток} = \text{Клиренс ПАГ} / \text{Коэффициент извлечения ПАГ}.$$

Коэффициент извлечения ($E_{ПАГ}$) рассчитывают как разность между концентрацией ПАГ в почечной артерии ($P_{ПАГ}$) и в почечной вене ($V_{ПАГ}$), деленная на концентрацию в почечной артерии:

$$E_{ПАГ} = \frac{P_{ПАГ} - V_{ПАГ}}{P_{ПАГ}}.$$

Общий кровоток через почки можно рассчитать из показателя плазмотока и гематокрита (объемной доли эритроцитов). Если гематокрит равен 0,45 и почечный плазмоток составляет 650 мл/мин, кровоток через обе почки составит 650/(1 – 0,45), или 1182 мл/мин.

Расчет фракции фильтрации с помощью отношения СКФ к почечному плазмотоку

Для вычисления фракции фильтрации, который представляет собой часть объема плазмы крови, прошедшей через почечный фильтр, вначале необходимо узнать величину почечного плазмотока (клиренс ПАГ) и СКФ (клиренс инулина). Если почечный плазмоток равен 650 мл/мин и СКФ — 125 мл/мин, фракцию фильтрации вычисляют как:

$$ФФ = СКФ/ППТ = 125/650 = 0,19.$$

Вычисление реабсорбции или секреции в канальцах с помощью клиренса различных веществ

Если известны показатели клубочковой фильтрации и выделения вещества с мочой, можно определить, сколько вещества выделяется в мочу путем фильтрации, а сколько — благодаря секреции в канальцах. Например, если показатель выделения вещества с мочой ($U_В \times V$) меньше количества, попавшего в мочу в результате фильтрации (СКФ × $P_В$), значит какое-то его количество, по-видимому, было реабсорбировано в канальцах. И наоборот, если выделение вещества с мочой превышает количество, прошедшее через почечный фильтр, тогда его выделение представляет собой сумму показателя фильтрации в клубочках и секреции в канальцах.

Далее приводим пример расчета канальцевой реабсорбции. Предположим, что у больного получены следующие лабораторные показатели:

Интенсивность выделения мочи = 1 мл/мин;
Концентрация натрия в моче (U_{Na}) = 70 мэкв/л или 70 мкэкв/мл;
Концентрация натрия в плазме = 140 мэкв/л или 140 мкэкв/мл;
СКФ (клиренс инулина) = 100 мл/мин.

В данном примере канальцевая нагрузка для натрия равна: СКФ × P_{Na} или 100 мл/мин × 140 мкэкв/мл = 14000 мкэкв/мин. Интенсивность выделения натрия с мочой (U_{Na} × интенсивность выделения мочи) составит 70 мкэкв/мин. Таким образом, реабсорбция натрия представляет собой разность между количеством натрия, прошедшего через почечный фильтр и выделенного с мочой (14000 мкэкв/мин – 70 мкэкв/мин = 13930 мкэкв/мин).

Сравнение клиренса инулина с клиренсами других растворенных веществ. При сравнении клиренса инулина (меры СКФ) с клиренсами других веществ можно сделать следующее обобщение: (1) если клиренсы вещества и инулина одинаковы, то данное соединение выделяется только с помощью фильтрации, оно не реабсорбируется и не секретируется; (2) если клиренс вещества меньше клиренса инулина, то, по-видимому, вещество было реабсорбировано в канальцах; (3) если клиренс вещества больше, чем у инулина, то вещество секретируется в просвет канальцев нефрона. Далее приведены приблизительные значения клиренса для некоторых веществ, с которыми в норме оперируют почки.

Вещество	Клиренс (мл/мин)
Глюкоза	0
Натрий	0,9
Хлорид	1,3
Калий	12,0
Фосфаты	25,0
Инулин	125,0
Креатинин	**140,0**

Литература

Aronson P.S. Ion exchangers mediating NaCl transport in the renal proximal tubule. Cell Biochem Biophys 36:147, 2002.

Benos D.J., Fuller C.M., Shlyonsky V.G. et al. Amiloride-sensitive Na^+ channels: insights and outlooks. News Physiol Sci 12:55, 1997.

Féraille E., Doucet A. Sodium-potassium-adenosine-triphosphatase–dependent sodium transport in the kidney: Hormonal control. Physiol Rev 81:345, 2001.

Granger J.P., Alexander B.T., Llinas M. Mechanisms of pressure natriuresis. Curr Hypertens Rep 4:152, 2002.

Hall J.E., Brands M.W. The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin D.W., Giebisch G. (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

Humphreys M.H., Valentin J-P. Natriuretic hormonal agents. In Seldin D.W., Giebisch G. (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

Kellenberger S., Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: A variety of functions for a shared structure. Physiol Rev 82:735, 2002.

Nielsen S., Frшkiжr J., Marples D. et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev 82:205, 2002.

Palmer L.G., Frindt G. Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. Kidney Int 57:1324, 2000.

Rahn K.H., Heidenreich S., Bruckner D. How to assess glomerular function and damage in humans. J Hypertens 17:309, 1999.

Reeves W.B., Andreoli T.E. Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule and collecting duct. In Seldin D.W., Giebisch G. (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

Reilly R.F., Ellison D.H. Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. Physiol Rev 80:277, 2000.

Rossier B.C., Praderv S., Schild L., Hummler E. Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors. Annu Rev Physiol 64:877, 2002.

Russell J.M. Sodium-potassium-chloride cotransport. Physiol Rev 80:211, 2000.

Schafer J.A. Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct. Am J Physiol Renal Physiol 283:F221, 2002.

Weinstein A.M. Mathematical models of renal fluid and electrolyte transport: acknowledging our uncertainty. Am J Physiol Renal Physiol 284:F871, 2003.

Wright E.M. Renal Na(+)-glucose cotransporters. Am J Physiol Renal Physiol 280:F10, 2001.

Регуляция осмолярности внеклеточной жидкости и содержания натрия

Для нормального функционирования клеткам организма необходимо находиться в контакте с внеклеточной жидкостью. В этой жидкости — сравнительно постоянная концентрация электролитов и других растворенных веществ, общее содержание которых, деленное на объем внеклеточной жидкости, определяет осмолярность. Таким образом, концентрация натрия и осмолярность внеклеточной жидкости в большой степени зависят от ее объема. Общее содержание воды, в свою очередь, зависит от: (1) поступления жидкости, регулируемого механизмом жажды; (2) выделения воды почками, деятельность которых зависит от множества факторов, влияющих на фильтрацию в клубочках и реабсорбцию в канальцах.

В этой главе мы обсудим ряд механизмов, благодаря которым: (1) почки удаляют избыток воды, выделяя разведенную мочу; (2) почки сберегают воду в организме, выделяя концентрированную мочу; (3) с помощью обратной связи регулируется концентрация натрия и осмолярность внеклеточной жидкости; (4) жажда и солевой аппетит определяют поступление воды и соли, что также оказывает содействие в регуляции объема, осмолярности и концентрации натрия во внеклеточной жидкости.

Почки удаляют избыток жидкости благодаря формированию разведенной мочи

В норме в ответ на различные воздействия почки обладают значительной способностью менять соотношение растворенных веществ и воды в моче. При избытке воды и низкой осмолярности жидких сред почка способна к выделению гипоосмолярной (ниже 50 мосм/л) мочи, что составит примерно 1/6 осмолярности внеклеточной жидкости в норме. И наоборот, при выраженном дефиците воды и высокой осмолярности внеклеточной жидкости почка способна выделять гиперосмолярную мочу (1200–1400 мосм/л). В равной степени важна способность почек выделять как большой объем разведенной, так и малое количество концентрированной мочи без значительных колебаний выделения таких растворенных веществ, как, например, натрий и калий. Эта способность регулировать выделение воды независимо от растворенных веществ необходима для выживания организма, особенно в условиях ограниченного поступления жидкости.

Концентрация мочи регулируется антидиуретическим гормоном

Регуляция концентрации натрия и осмолярности плазмы осуществляется мощной системой, использующей обратную связь. Благодаря

этой системе вода выделяется почкой независимо от растворенных веществ. Главным эффектором этой системы с обратной связью является *антидиуретический гормон*, называемый также *вазопрессином*.

При увеличении осмолярности жидких сред (растворенные в них вещества становятся слишком концентрированными) задний отдел гипофиза выделяет больше АДГ, увеличивающего проницаемость дистальных канальцев и собирательных протоков для воды (см. главу 27). Это позволяет реабсорбироваться большому количеству воды, однако не изменяет интенсивности выделения почкой растворенных веществ.

Избыток воды в организме и снижение осмолярности способствуют уменьшению секреции АДГ, уменьшая таким образом проницаемость дистальных канальцев и собирательных протоков для воды, что приводит к выделению большого количества разведенной мочи. Итак, выделение почкой разведенной или концентрированной мочи в большой степени определяется уровнем секреции АДГ.

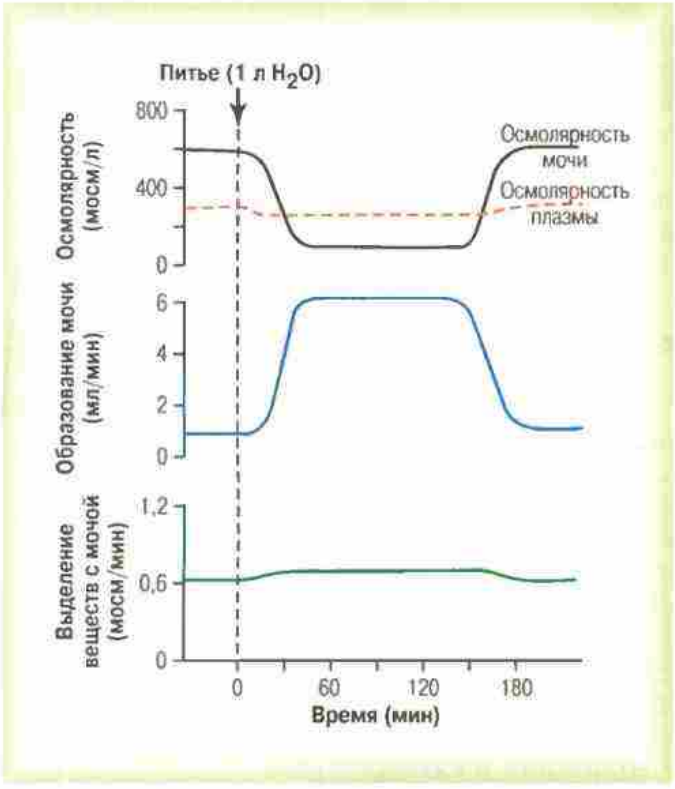


Рис. 28–1

Водный диурез у человека после всасывания 1 л воды. Отметим, что после потребления жидкости объем мочи возрастает, а осмолярность уменьшается, приводя к выделению большого объема разведенной мочи. Тем не менее, общее количество растворенных веществ, выделяемых почками, остается относительно постоянным. Таким образом почки препятствуют значительным колебаниям осмолярности плазмы после обильного питья

Механизмы, позволяющие почкам выделять разведенную мочу

При избытке воды в организме почки способны выделять вплоть до 20 л разведенной (50 мосм/л) мочи в сутки. Почки мастерски выполняют данную задачу, продолжая реабсорбировать растворенные вещества и теряя способность к реабсорбции воды в дистальных отделах нефрона, включая выходные отделы дистальных канальцев и собирательные протоки.

На рис. 28–1 показано, как почки человека реагируют на поступление в организм через желудочно-кишечный тракт 1 л воды. Отметим, что объем мочи через 45 мин после питья по сравнению с нормой возрастает в 6 раз. Тем не менее, суммарное количество растворенных веществ, выделенных почкой, остается сравнительно постоянным, т.к. образованная моча становится сильно разведенной (осмолярность мочи уменьшается с 600 до 100 мосм/л). Таким образом, после всасывания воды в пищеварительном канале почка удаляет из организма лишь избыток воды без ущерба для растворенных в ней веществ.

Первичная моча, образовавшаяся при фильтрации в клубочках, имеет почти такую же осмолярность (300 мосм/л), как и плазма крови. Для выделения избытка воды по мере прохождения по канальцевой системе фильтрат необходимо

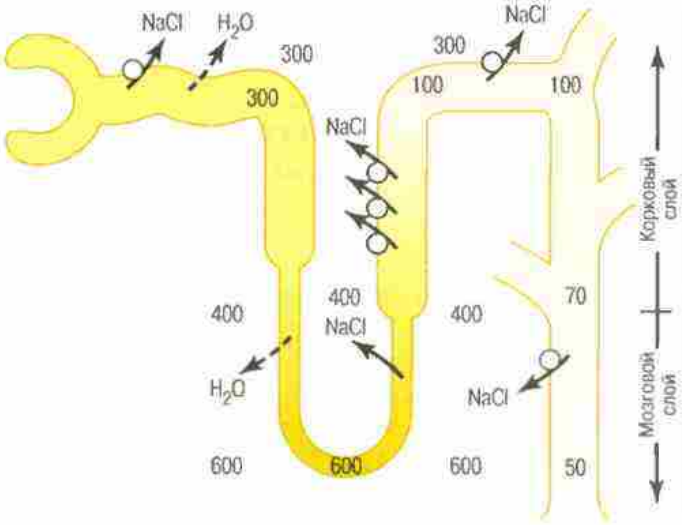


Рис. 28–2

Образование разведенной мочи при низком уровне антидиуретического гормона. Отметим, что в восходящем отделе петли Генле моча становится сильно разведенной. В дистальных канальцах и собирательных трубочках процесс разведения продолжается вследствие реабсорбции NaCl и незначительной проницаемости данного сегмента для воды при низком уровне АДГ. Продолжающаяся реабсорбция растворенных веществ и низкая проницаемость стенок для воды ведет к выделению большого объема разведенной мочи (численные значения приведены в мосм/л)

развести. Результат достигается усиленной, по сравнению с водой, реабсорбцией растворенных веществ (рис. 28–2), что происходит, однако, лишь в определенных сегментах канальцевой системы следующим образом.

В проксимальном канальце жидкость остается изоосмотичной плазме. По мере прохождения жидкости по проксимальным канальцам растворенные в ней вещества и вода реабсорбируются почти в равных соотношениях. При этом осмолярность меняется незначительно, т.е. первичная моча изоосмолярна плазме и составляет около 300 мосм/л. В нисходящем отделе петли Генле вода в результате осмоса покидает ее просвет, осмолярность мочи и межклеточной жидкости мозгового слоя уравнивается, превышая значение в проксимальных канальцах в 2–4 раза. Таким образом, проходя через мозговой слой почки, моча концентрируется.

Моча в восходящем отделе петли Генле становится менее концентрированной. В восходящем отделе петли Генле, особенно в ее толстом сегменте, интенсивно реабсорбируются ионы Na^+, K^+ и Cl^-. Для воды, однако, этот сегмент непроницаем, несмотря на присутствие значительного количества АДГ. Следовательно, жидкость по мере продвижения к начальным отделам дистальных канальцев становится все более разведенной, ее осмолярность прогрессивно убывает, составляя на входе в дистальный каналец около 100 мосм/л. *Таким образом, независимо от наличия или отсутствия АДГ моча, покидающая начальный отдел дистальных канальцев, является гипоосмолярной, составляя лишь 1/3 осмолярности плазмы.*

При отсутствии АДГ в дистальных канальцах и собирательных трубочках происходит дальнейшее разведение мочи. По мере дальнейшего продвижения жидкости по дистальным извитым канальцам, собирательным трубочкам и протокам дополнительно происходит реабсорбция NaCl. При отсутствии АДГ этот сегмент также непроницаем для воды, поэтому дополнительная реабсорбция растворенных веществ приводит к образованию большого объема сильно разведенной мочи (до 50 мосм/л).

В итоге механизм формирования разведенной мочи заключается в продолжении реабсорбции растворенных веществ из дистальных сегментов канальцевой системы и ограничении реабсорбции воды. В норме моча, покидающая восходящий отдел петли Генле и начальные отделы дистального канальца, всегда разведена независимо от уровня АДГ. При отсутствии АДГ моча разводится еще больше в последующих сегментах канальцевой системы, и это приводит к выделению большого объема разведенной мочи.

Способность почек сберегать воду путем выделения концентрированной мочи

Способность почек формировать мочу более концентрированную, чем плазма, крайне важна для выживания человека, а также млекопитающих, обитающих на суше. Организм непрерывно теряет воду различными путями, среди которых: испарение легкими, выделение через желудочно-кишечный тракт с испражнениями, через кожу путем испарения и с потом, а также с мочой. Необходимо, чтобы поступление жидкости в организм соответствовало потерям, однако способность почек формировать небольшое количество концентрированной мочи уменьшает необходимый для поддержания гомеостаза объем, что особенно важно при дефиците воды.

При нехватке воды в организме почка формирует концентрированную мочу, продолжая выделять растворенные вещества, тогда как реабсорбция воды усиливается, а объем образованной мочи уменьшается. Почка человека способна вырабатывать мочу с максимальной осмолярностью 1200–1400 мосм/л, что в 4–5 раз превышает осмолярность плазмы. Некоторые животные пустыни, например австралийская кенгуровая мышь, способны доводить концентрацию мочи до 10000 мосм/л. Это позволяет животным обходиться в пустыне без питья; расход воды покрывается за счет поступления ее с пищей и образования в результате метаболических процессов. У животных, адаптированных к пребыванию в водной среде, например бобров, почки обладают минимальной концентрирующей способностью, составляя лишь около 500 мосм/л.

Обязательный объем мочи

Минимальный объем мочи, необходимый для освобождения организма от продуктов обмена и ионов, поступивших через желудочно-кишечный тракт, определяется максимальной концентрирующей способностью почки. В норме человек массой 70 кг должен выделять около 600 мосм растворенных веществ в сутки. Если максимальная концентрирующая способность почек составляет 1200 мосм/л, то *минимальный* объем мочи, который необходимо выделить, можно вычислить по формуле:

$$\frac{600 \text{ мосм/сут}}{1200 \text{ мосм/л}} = 0{,}5 \text{ л/сут.}$$

Это *обязательный объем мочи*, потеря жидкости с которой неизбежна наряду с потерями через кожу, дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт даже при полном прекращении поступления воды.

Ограниченная способность почки человека концентрировать мочу, доводя ее максимум до 1200 мосм/л, объясняет причину значительного

обезвоживания при попытках пить морскую воду. Концентрация соли в океанической воде в среднем равна 3,0–3,5%, а осмолярность — около 1000–1200 мосм/л. Потребление 1 л морской воды с концентрацией 1200 мосм/л обеспечивает поступление в организм 1200 мосм NaCl. При максимальной концентрирующей способности почек, равной 1200 мосм/л, необходимое количество мочи для выведения из организма 1200 мосм равно 1200 мосм : 1200 мосм/л = 1,0 л. Почему употребление морской воды приводит к обезвоживанию? Ответ заключается в том, что почки помимо поступивших солей должны выделять и другие растворенные вещества, особенно мочевину, доля которой при максимальном концентрировании мочи составит около 600 мосм/л. Следовательно, максимальная концентрация NaCl, который может быть выделен почками, — около 600 мосм/л. Таким образом, для выведения 1200 мосм соли, содержащихся в каждом литре выпитой морской воды, в дополнение к другим веществам (таким как мочевина) организму потребуется вывести 2 л мочи. В сумме это приведет к потере организмом 1 л жидкости. Этим и объясняется быстрое обезвоживание у жертв кораблекрушений, пьющих морскую воду. Однако если среди терпящих бедствие окажется австралийская кенгуровая мышь, то она сможет потреблять морскую воду без ограничений.

Условия выделения концентрированной мочи: высокий уровень АДГ и гиперосмолярность мозгового слоя почки

Основными условиями для формирования концентрированной мочи являются: (1) *высокий уровень АДГ*, который увеличивает проницаемость дистальных канальцев и собирательных протоков для воды, позволяя таким образом этим сегментам усиленно реабсорбировать воду; (2) *высокая осмолярность почечной межклеточной жидкости в мозговом слое*, благодаря которой обеспечивается осмотический градиент, необходимый для реабсорбции воды при высоком уровне АДГ.

Паренхима мозгового слоя почки, окружающая собирательные протоки, в норме гиперосмотична, поэтому при высоком уровне АДГ вода вследствие осмоса перемещается из просвета канальцев через мембрану канальцев в межклеточное вещество и удаляется оттуда посредством прямых сосудов обратно в кровь. Таким образом, способность почки концентрировать мочу ограничена уровнем АДГ и степенью гиперосмолярности мозгового слоя почки. Факторы, влияющие на секрецию АДГ, мы обсудим далее. Сейчас рассмотрим причину, по которой межклеточная жидкость мозгового слоя почки становится гиперосмотической. В основе гиперосмотичности мозгового слоя лежит *противоточный механизм.*

Табл. 28–1

Сводные данные по концентрации мочи в различных отделах канальцевой системы нефрона

	Активный транспорт NaCl	Проницаемость		
		H_2O	NaCl	Мочевина
Проксимальный каналец	++	++	+	+
Тонкий нисходящий отдел петли Генле	0	++	+	+
Тонкий восходящий отдел петли Генле	0	0	+	+
Толстый восходящий отдел петли Генле	++	0	0	0
Дистальный каналец	+	+ АДГ	0	0
Собирательная трубочка	+	+ АДГ	0	0
Собирательный проток в глубине мозгового слоя	+	+ АДГ	0	++ АДГ

Примечание: «0» — минимальный уровень активного транспорта или проницаемости, «+» — умеренный уровень активного транспорта или проницаемости, «++» — высокий уровень активного транспорта или проницаемости.

Противоточный механизм зависит от особенности анатомического расположения петель Генле и прямых сосудов — особых перитубулярных капилляров мозгового слоя почки. У человека около 25% нефронов являются *юкстамедуллярными*, с петлями Генле и прямыми сосудами, которые заходят глубоко внутрь мозгового вещества перед тем, как возвратиться в корковый слой. Некоторые петли Генле продолжаются до сосочков, выступающих в лоханку. Параллельно этим длинным петлям Генле лежат прямые сосуды, которые также образуют петли в мозговом слое перед возвратом в кору. И наконец, важную роль в противоточном механизме играют собирательные протоки, пропускающие мочу непосредственно перед ее выделением в лоханку через высокоосмолярный мозговой слой.

Противоточный механизм создает гиперосмолярность в мозговом слое почки

Практически во всех частях тела человека осмолярность межклеточной жидкости составляет около 300 мосм/л, что соответствует осмолярности плазмы. Ее *скорригированное значение* с учетом межмолекулярных взаимодействий составляет примерно 282 мосм/л (см. главу 25). Осмолярность межклеточной жидкости в мозговом слое почки значительно выше: здесь она, постепенно возрастая, достигает в области, ближайшей к лоханке, 1200–1400 мосм/л. Это означает, что в межклеточной жидкости мозгового слоя почки сосредоточено большое количество растворенных веществ. После достижения высокой концентрации веществ в мозговом слое она в дальнейшем будет поддерживаться за счет

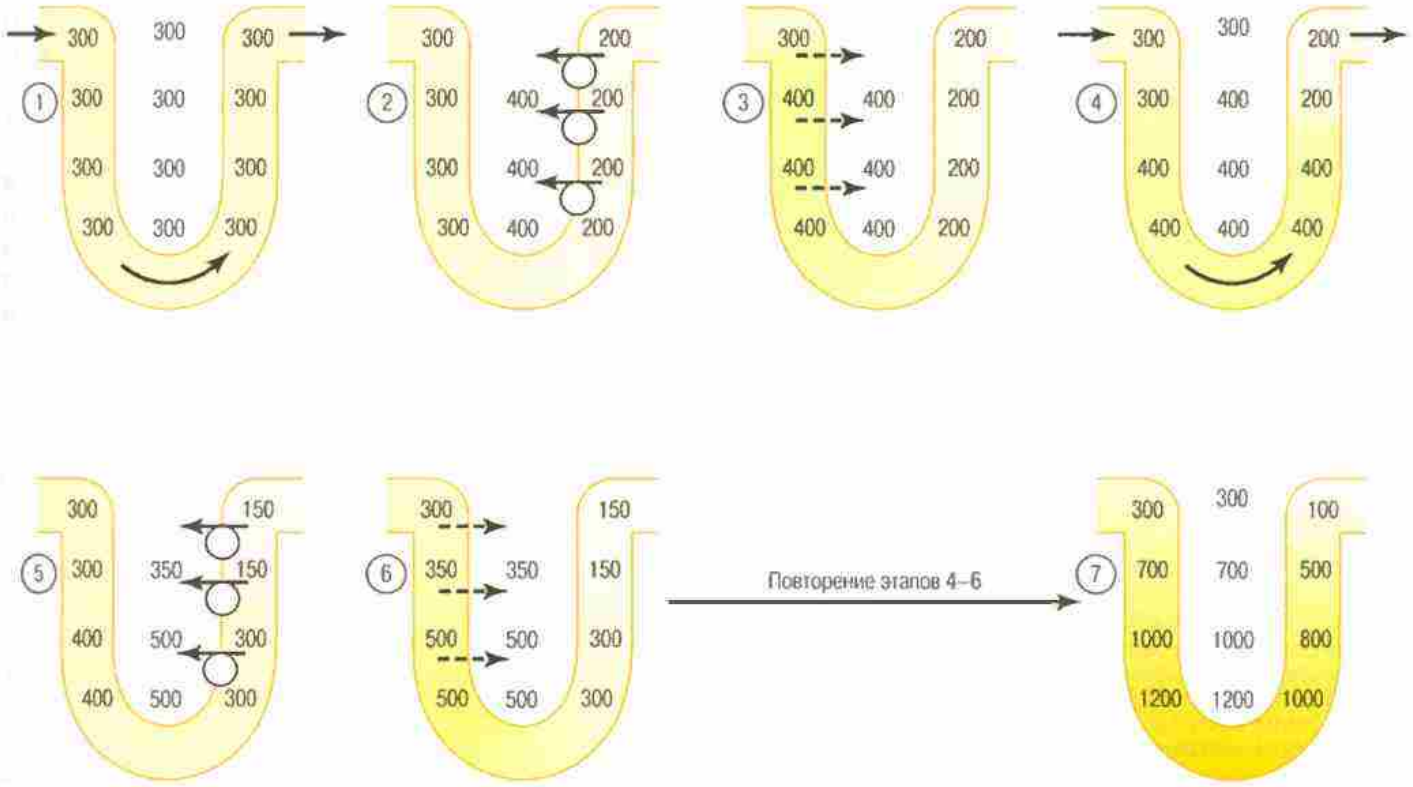


Рис. 28–3

Противоточно-множительная система петель Генле, создающая высокую осмолярность в мозговом слое почки (численные значения приведены в мосм/л)

баланса между притекающей и оттекающей жидкостью и растворенными веществами.

Основными причинами, способствующими созданию высокой концентрации веществ в мозговом слое почки, являются следующие.

1. Активный транспорт ионов натрия, котранспорт калия, хлора, а также других ионов из толстого восходящего отдела петли Генле в паренхиму мозгового вещества.
2. Активный транспорт ионов из собирательных протоков в мозговой слой.
3. Облегченная диффузия большого количества мочевины из глубоких отделов собирательных протоков в мозговой слой почки.
4. Диффузия лишь небольшого, по сравнению с объемом реабсорбции растворенных веществ, количества воды из петель Генле в мозговой слой почки.

Особые свойства петель Генле, благодаря которым растворенные вещества задерживаются в мозговом слое почки. Общая характеристика транспорта в петлях Генле, проксимальных и дистальных канальцах, собирательных трубочках коркового слоя и собирательных протоках в глубине мозгового слоя приведена в табл. 28–1.

Наиболее важной причиной высокой осмолярности мозгового слоя является активный транспорт ионов натрия, котранспорт калия, хлора и других ионов из толстого восходящего отдела петель Генле в паренхиму почки. Эта транспортная система способна устанавливать градиент концентрации в 200 мосм между просветом канальца и межклеточной жидкостью. Поскольку толстый восходящий отдел петли Генле практически непроницаем для воды, переносимые ионными насосами вещества направляются в мозговой слой изолированно, а вода, несмотря на осмос, вслед за веществами не перемещается. Таким образом, активный транспорт натрия и других ионов из толстого восходящего отдела петли Генле увеличивает содержание растворенных в мозговом веществе в значительно большем по сравнению с водой количестве. Высокой осмолярности в мозговом слое почки способствует слабая пассивная реабсорбция NaCl из тонкого восходящего отдела петли Генле, который также непроницаем для воды.

Нисходящий отдел петли Генле в противоположность восходящему отделу проницаем для воды, поэтому осмолярность жидкости в его просвете быстро уравнивается с мозговым слоем. Следовательно, вода диффундирует из нисходящего отдела петли Генле в мозговой слой, осмолярность жидкости в ее просвете по мере углубления в мозговое вещество постепенно увеличивается.

Этапы создания высокой осмолярности в мозговом слое почки. Помня о перечисленных свойствах петли Генле, обсудим, как мозговой слой почки стано-

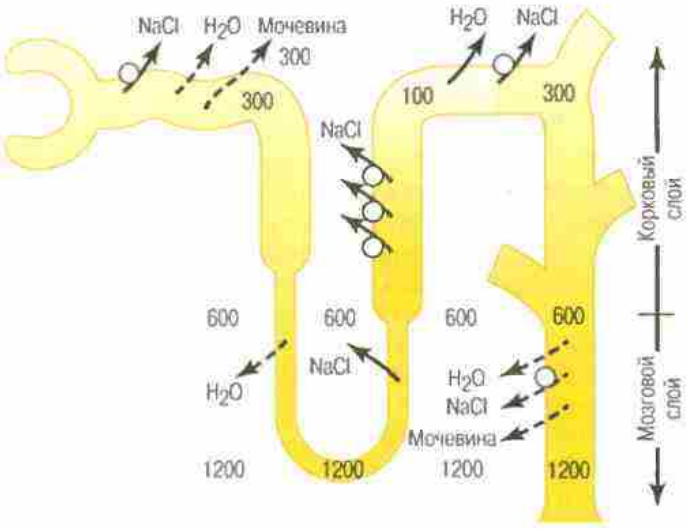


Рис. 28–4

Образование концентрированной мочи при высоком уровне антидиуретического гормона. Отметим, что жидкость, покидающая петлю Генле, разведена, однако она концентрируется по мере поглощения воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках. При высоком уровне АДГ осмолярность мочи — практически такая же, как и осмолярность межклеточной жидкости мозгового слоя в области сосочка, и составляет почти 1200 мосм/л (численные значения приведены в мосм/л)

вится гиперосмотическим. Допустим, что вначале петля Генле заполнена жидкостью с такой же осмолярностью, как и в покидающей проксимальный каналец первичной моче — 300 мосм/л (рис. 28–3, этап 1). Затем включается активная система транспорта веществ в *толстом восходящем отделе петли*, уменьшая их содержание в просвете и увеличивая в межклеточной жидкости; насос устанавливает градиент концентрации между мочой и межклеточной жидкостью в 200 мосм/л (этап 2). Градиент ограничен значением 200 мосм/л, поскольку обратная диффузия ионов через промежутки между клетками снова в просвет в итоге уравновешивает деятельность насоса.

На этапе 3 моча в *нисходящем отделе петли Генле* и межклеточная жидкость из-за движения воды быстро достигают осмотического равновесия. Осмолярность межклеточной жидкости поддерживается на уровне 400 мосм/л вследствие непрерывного транспорта ионов из толстого восходящего отдела петли Генле. Таким образом, сам по себе активный транспорт NaCl из толстого восходящего отдела петли Генле способен устанавливать лишь градиент концентрации в 200 мосм/л, что значительно ниже возможностей противоточной системы.

На этапе 4 происходит дополнительное поступление первичной мочи в петлю Генле из проксимального канальца, что способствует перемещению уже сформированной в нисходящем отделе гиперосмотической жидкости в ее восходящий отдел. Как только эта моча попадет в восходящий отдел, насосы начнут дополнительно перемещать ионы в мозговой слой, оставляя воду в просвете данного сегмента. Транспорт будет продолжаться до тех пор, пока между мочой и межклеточной жидкостью не будет установлен градиент концентрации в 200 мосм/л, при этом осмолярность межклеточной жидкости возрастет до 500 мосм/л (этап 5). Затем моча в нисходящем отделе вновь достигает равновесия с гиперосмолярной межклеточной жидкостью мозгового слоя (этап 6), потом уже гиперосмолярная моча попадает в восходящий отдел петли Генле, где благодаря постоянной работе насосов еще больше растворенного вещества переместится в межклеточное пространство мозгового слоя.

Данные этапы повторяются много раз, в итоге в мозговой слой почки поступает все большее по сравнению с водой количество растворенного вещества; со временем *этот процесс способствует удержанию растворенных веществ в мозговом слое почки и «умножению» градиента концентрации за счет активного перекачивания ионов из толстого восходящего отдела петли Генле в мозговой слой, что в итоге* (этап 7) *доводит осмолярность межклеточной жидкости до 1200–1400 мосм/л.*

На этом основании повторяющуюся реабсорбцию ионов Na^+ и Cl^- в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле при постоянном притоке новых ионов из проксимального канальца называют *противоточным множителем.* К NaCl, который реабсорбируется в восходящем отделе, продолжают добавляться вновь прибывшие ионы, таким образом «умножая» концентрацию в мозговом веществе.

Роль дистальных канальцев и собирательных протоков в выделении концентрированной мочи

Когда моча покидает петлю Генле и попадает в дистальный извитой каналец коркового слоя почки, она представляет собой разведенную жидкость с осмолярностью лишь 100 мосм/л (рис. 28–4). Начальный отдел дистального канальца способствует дальнейшему разведению мочи, поскольку этот сегмент, подобно восходящему отделу петли Генле, активно реабсорбирует NaCl из канальца, но относительно непроницаем для воды.

В собирательных трубочках коркового слоя суммарное количество реабсорбируемой воды в большой степени зависит от концентрации АДГ в плазме. При отсутствии АДГ этот сегмент становится почти непроницаем для воды, однако реабсорбция веществ здесь продолжается, что способствует дальнейшему разведению мочи.

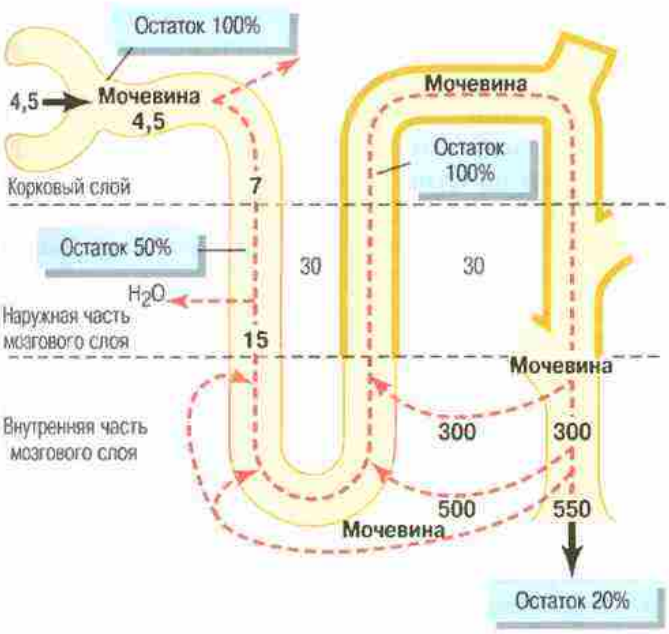


Рис. 28–5

Круговорот мочевины, реабсорбируемой собирательными протоками мозгового слоя в межклеточную жидкость. Мочевина диффундирует в тонкий сегмент отдела петли Генле, затем проходит дистальные канальцы и, наконец, снова возвращается в собирательный проток. Круговорот мочевины способствует ее удержанию в мозговом слое почки и создает высокую осмолярность. Темные линии, которыми прорисован сегмент от толстого восходящего отдела петли Генле до собирательных протоков мозгового слоя, указывают на его низкую проницаемость для мочевины (численные значения содержания мочевины приведены в мосм/л при высоком уровне АДГ, т.е. в состоянии антидиуреза; в затемненных прямоугольниках указан процент мочевины, оставшейся после фильтрации в просвете канальцевой системы)

При высоком содержании АДГ проницаемость собирательных трубочек для воды становится высокой, вследствие этого значительное ее количество реабсорбируется из просвета в корковое вещество почки, откуда быстро удаляется с помощью перитубулярных капилляров. *Значительный объем жидкости реабсорбируется не в мозговом, а в корковом слое почки, что способствует сохранению высокой осмолярности в межклеточной жидкости мозгового вещества.*

Моча продвигается далее по собирательным протокам в глубину мозгового слоя, где также происходит реабсорбция воды в паренхиму, однако в сумме ее объем будет меньше, чем в корковом слое. Реабсорбируемая с помощью прямых сосудов вода быстро удаляется из почки с венозной кровью. При высоком содержании АДГ собирательные протоки становятся проницаемыми для воды, поэтому моча в их дистальной части имеет почти такую же осмолярность, как и в межклеточной жидкости мозгового слоя — около 1200 мосм/л (см. рис. 28–3). Итак, реабсорбция максимально возможного количества воды приводит к образованию почками высококонцентрированной мочи, что позволяет выделять в мочу необходимое количество растворенных веществ, а воду возвращать обратно во внеклеточную жидкость, компенсируя таким образом недостаток воды в организме.

Мочевина способствует созданию высокого осмотического давления в мозговом слое почки и концентрированию мочи

До сих пор мы рассматривали только роль NaCl в создании гиперосмолярности в мозговом слое почки. Тем не менее, при выработке почкой максимально концентрированной мочи примерно 40–50% осмолярности (500–600 мосм/л) в мозговом веществе определяется мочевиной. В отличие от NaCl мочевина из канальцевой системы реабсорбируется пассивно. При недостатке воды и увеличении концентрации АДГ в плазме значительное количество мочевины реабсорбируется пассивно из дистальных отделов собирательных протоков в паренхиму почки.

Механизм реабсорбции мочевины в мозговое вещество почки состоит в следующем: восходящий отдел петли Генле, дистальный каналец и собирательная трубочка для мочевины непроницаемы (см. табл. 28–1); при высоком содержании АДГ вода быстро реабсорбируется из собирательной трубочки, в ее просвете происходит быстрое увеличение концентрации мочевины, поскольку данный отдел для мочевины проницаем слабо. По ходу собирательных протоков, где происходит дальнейшая реабсорбция воды, мочевина продолжает концентрироваться, достигая максимума в глубине мозгового слоя. Высокая концентрация вещества в просвете протоков способствует диффузии мочевины в паренхиму почки, которую значительным образом облегчают особые *переносчики мочевины.* Одним из таких переносчиков является ПМ-А1. Он активируется АДГ, усиливает диффузию вещества в паренхиму почки, особенно при высоком уровне гормона. Одновременное перемещение воды и мочевины из дистальных сегментов собирательных протоков в глубокие отделы мозгового слоя способствует поддержанию высокой концентрации мочевины в жидкости внутри просвета канальцев, и в итоге — в конечной моче.

У лиц, придерживающихся диеты с высоким содержанием белка, метаболизм которого сопровождается образованием большого количества мочевины, способность выделять концентрированную мочу гораздо выше, чем при диете, бедной белком (и низком уровнем мочевины). Это наблюдение является доказательством того, что мочевина вносит существенный вклад в процесс концентрирования мочи. При недостаточном питании содержание мочевины в мозговом слое

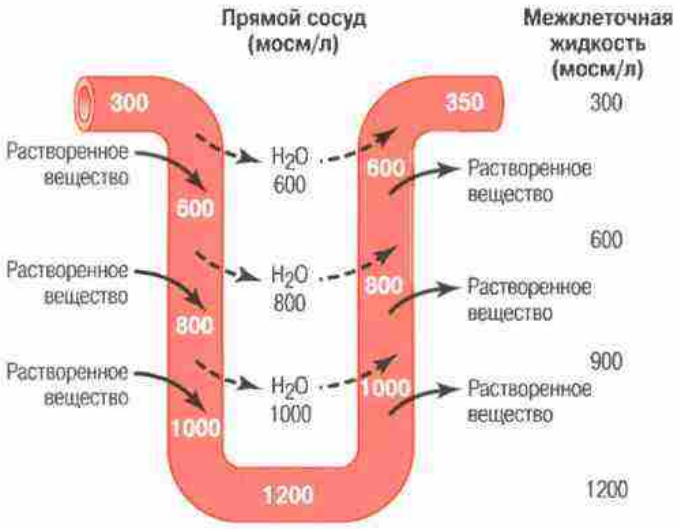


Рис. 28–6

Противоточный обмен в прямых сосудах. Плазма по мере погружения прямого сосуда в мозговой слой становится более гиперосмолярной вследствие диффузии воды из сосуда в мозговой слой и растворенных веществ из межклеточной жидкости мозгового слоя в кровь. В восходящей части прямых сосудов растворенные вещества из крови вновь диффундируют в межклеточную жидкость, а вода вследствие осмоса переносится в просвет сосуда. Благодаря U-образной структуре капилляров мозгового слоя удается избежать значительного вымывания растворенных веществ из межклеточной жидкости (численные значения приведены в мосм/л)

низкое, что значительно снижает способность почек концентрировать мочу.

Круговорот мочевины в пространстве между собирательным протоком и петлей Генле поддерживает высокую осмолярность в мозговом слое почки. В норме от 20 до 50% мочевины, попавшей в канальцевую систему в результате фильтрации, выводится с мочой. В общих чертах интенсивность ее выделения определяется главным образом двумя показателями: (1) концентрацией мочевины в плазме; (2) скоростью клубочковой фильтрации. У больных с патологией почек, сопровождаемой значительным снижением СКФ, содержание мочевины в плазме значительно возрастает, что способствует увеличению канальцевой нагрузки и возврату уровня ее выделения к норме (равной скорости образования мочевины в организме), несмотря на сниженную СКФ.

В проксимальном канальце реабсорбируется 40–50% мочевины, попавшей в первичную мочу, однако даже при этом происходит увеличение ее концентрации в канальце, поскольку проницаемость стенок канальца для мочевины ниже, чем для воды. Концентрация мочевины в жидкости внутри просвета канальцев продолжает расти по ходу тонких сегментов петли Генле, частично из-за реабсорбции воды в нисходящем отделе, а также вследствие небольшой секреции мочевины из мозгового слоя почки (рис. 28–5).

Толстый сегмент петли Генле, дистальный каналец и собирательная трубочка относительно непроницаемы для мочевины, здесь реабсорбируется лишь незначительное ее количество. При формировании почкой концентрированной мочи на фоне высокого уровня АДГ реабсорбция воды из дистального канальца и собирательных трубочек увеличивает содержание мочевины в моче. Мочевина, попадая в дистальный отдел собирательных протоков вследствие высокой концентрации и наличия особых переносчиков, диффундирует в мозговой слой. Небольшое ее количество попадает в тонкий сегмент петли Генле, чтобы снова следовать вверх по восходящему отделу петли Генле, дистальному канальцу, собирательной трубочке, а затем — по собирательному протоку вниз. Таким образом, прежде чем выделиться из организма, мочевина способна совершать кругооборот в конечных отделах канальцевой системы. Причем каждый такой цикл способствует все большему увеличению концентрации вещества.

Кругооборот мочевины дополнительно способствует формированию высокой осмолярности в мозговом слое почки. Поскольку мочевина является метаболитом, который необходимо удалять с помощью почек, процесс ее концентрирования перед удалением способствует сбережению запасов жидкости, что особенно важно при низком потреблении воды.

При избытке воды в жидких средах организма и низком уровне АДГ проницаемость собирательных протоков для воды и мочевины снижается, поэтому мочевина в значительно большем количестве переходит в конечную мочу.

Противоточный обмен в прямых сосудах сохраняет высокую осмолярность мозгового слоя почки

Кровоснабжение мозгового слоя почки должно обеспечивать метаболические потребности данной области. При отсутствии особой системы кровоснабжения растворенные вещества, перемещенные противоточно-множительной системой в мозговое вещество, должны очень быстро рассеяться.

Существуют две особенности кровоснабжения мозгового слоя, благодаря которым в нем сохраняется высокая концентрация растворенных веществ.

1. *Кровоток в мозговом слое низкий* и составляет менее 5% почечного кровотока. Низкая интенсивность кровотока покрывает метаболические потребности тканей в данной области и в то же время способствует минимальной потере растворенных веществ из паренхимы мозгового слоя.

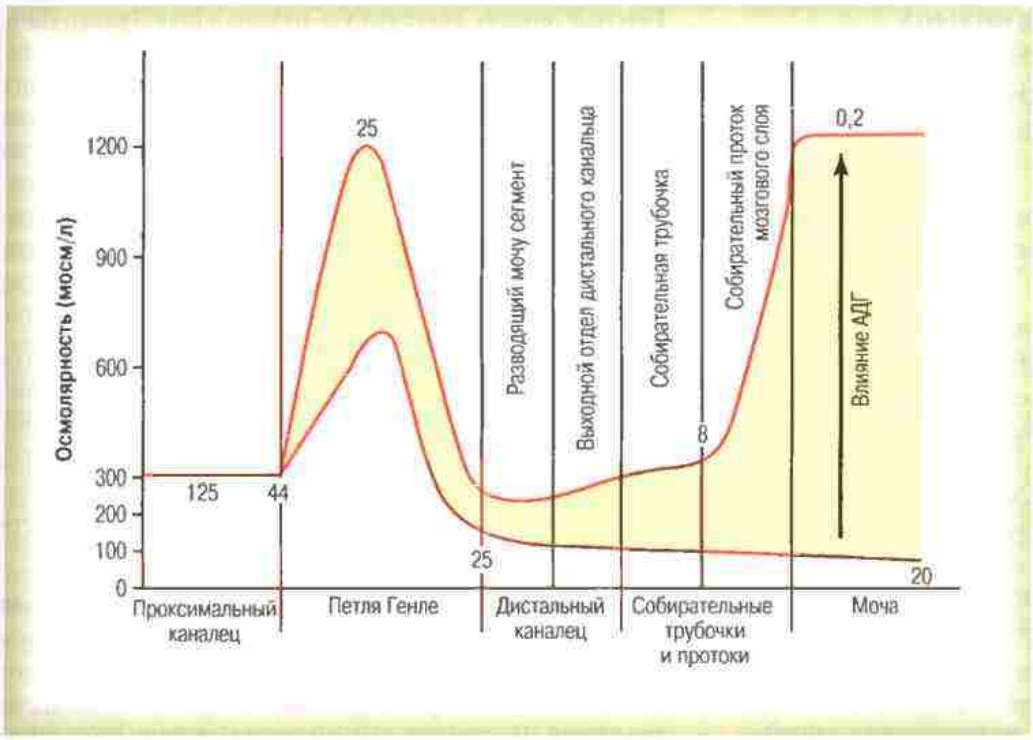


Рис. 28–7

Изменения осмолярности жидкости в просвете различных сегментов канальцевой системы в зависимости от высокого содержания антидиуретического гормона и при его отсутствии (численные значения указывают приблизительную величину объема протекающей по различным сегментам жидкости в мл/мин)

2. *Прямые сосуды играют роль противоточных обменников*, противодействуя вымыванию веществ из мозгового слоя почки.

Противоточный обмен в данном отделе почек действует следующим образом (рис. 28–6): кровь поступает и покидает его посредством прямых сосудов, расположенных на границе между корковым и мозговым слоями почки. Прямые сосуды, подобно другим капиллярам, высокопроницаемы для веществ, растворенных в плазме, за исключением белков. Кровь движется по направлению к лоханке, поэтому ее концентрация постепенно увеличивается, частично за счет диффузии растворенных веществ из мозгового вещества, частично — вследствие уменьшения содержания воды в межклеточной жидкости. В глубоких слоях мозгового вещества осмолярность крови уравнивается с межклеточной жидкостью и составляет 1200 мосм/л. Затем по мере движения крови назад к корковому слою концентрация веществ в крови постепенно снижается, поскольку растворенные вещества путем диффузии покидают просвет прямых сосудов, переходя в межклеточную жидкость, а вода вследствие осмоса поступает в кровь.

Следовательно, несмотря на интенсивный обмен воды и веществ в прямых сосудах, разведения межклеточной жидкости в мозговом веществе практически не происходит, поскольку капилляры имеют U-образную форму и действуют как противоточные обменники. *Таким образом, хотя прямые сосуды и не создают гиперосмолярности в мозговом слое, они препятствуют ее рассеянию.*

U-образная форма капилляров сводит к минимуму утечку растворенных веществ из мозгового слоя, но не препятствует массовому переносу жидкости и растворенных веществ в кровь благодаря онкотическому и гидростатическому давлению в этих капиллярах. Таким образом, при стационарном состоянии прямые сосуды удаляют ровно столько растворенного вещества и воды, сколько их реабсорбируется канальцевой системой мозгового слоя, а высокая концентрация растворенных веществ в мозговом слое поддерживается противоточным механизмом.

Увеличение кровотока в мозговом слое может приводить к снижению концентрирующей способности почек. Некоторые вазодилататоры способны значительно увеличивать кровоснабжение мозгового слоя, таким образом вымывая из него некоторые вещества и уменьшая максимальную концентрирующую способность почек. Значительное повышение артериального давления также способствует увеличению кровотока в мозговом слое почки, причем в значительно большей степени, чем в других отделах, что ведет к вымыванию веществ и уменьшению способности почек концентрировать мочу. Как обсуждалось ранее, максимальная концентрирующая способность почки определяется не только уровнем АДГ, но и осмолярностью межклеточной жидкости мозгового вещества. Даже при максимальном уровне АДГ концентрирующая способность почки будет снижена, если кровоток в мозговом слое возрастет настолько, что уменьшит его осмолярность.

Сводные данные о механизмах концентрирования мочи и изменения осмолярности в различных отделах канальцевой системы нефрона

Изменения осмолярности и объема жидкости в просвете канальцевой системы нефрона приведены на рис. 28–7.

Проксимальный каналец. Около 65% попавших в первичную мочу электролитов реабсорбируется в проксимальном канальце. Однако мембраны канальцев высокопроницаемы и для воды: в то время, когда реабсорбируются растворенные вещества, вода вследствие осмоса диффундирует через стенку канальца. Следовательно, осмолярность жидкости остается такой же, как и в фильтрате клубочка, составляя 300 мосм/л.

Нисходящий отдел петли Генле. Движение мочи по нисходящему отделу петли Генле способствует поглощению воды в мозговом слое. Этот отдел высокопроницаем для воды, но в значительно меньшей степени — для NaCl и мочевины. Следовательно, осмолярность мочи в ее просвете постепенно возрастает, увеличиваясь до тех пор, пока не сравняется с окружающей межклеточной жидкостью, которая при высокой концентрации АДГ составляет 1200 мосм/л. При образовании почками разведенной мочи вследствие низкой концентрации АДГ осмолярность межклеточной жидкости мозгового слоя составит менее 1200 мосм/л; следовательно, моча в просвете нисходящего отдела также становится менее концентрированной. Снижение осмолярности отчасти объясняется меньшей реабсорбцией мочевины из собирательных протоков во внутренний отдел мозгового слоя почки вследствие низкого уровня АДГ, в результате почка выделяет большой объем разведенной мочи.

Тонкий сегмент восходящего отдела петли Генле. Тонкий сегмент восходящего отдела петли Генле практически непроницаем для воды, но позволяет диффундировать небольшому количеству NaCl. Высокая концентрация NaCl в просвете, обусловленная удалением воды в нисходящем отделе петли Генле, способствует небольшой диффузии NaCl в мозговой слой. Итак, моча становится более разведенной, поскольку NaCl покидает просвет, а вода остается. Небольшое количество мочевины, перешедшей из собирательных протоков в мозговой слой также путем диффузии, проникает в восходящий отдел, возвращая таким образом мочевину в канальцевую систему и препятствуя вымыванию из мозгового слоя почки. *Повторное использование мочевины* представляет собой дополнительный механизм, благодаря которому поддерживается высокая осмолярность мозгового слоя почки.

Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле. Данный сегмент нефрона также практически непроницаем для воды, однако здесь происходит активный транспорт значительного количества ионов Na^+, Cl^-, K^+, а также других ионов из жидкости внутри просвета канальцев в мозговой слой почки. Следовательно, моча в толстом восходящем отделе петли Генле становится сильно разведенной, осмолярность ее падает до 100 мосм/л.

Начальный отдел дистального канальца. Начальная часть дистального канальца по свойствам напоминает толстый восходящий отдел петли Генле, поэтому благодаря реабсорбции растворенных веществ здесь происходит дальнейшее разведение мочи, поскольку вода остается в просвете канальца.

Выходной отдел дистального канальца и собирательная трубочка. На выходе из дистального канальца и в собирательной трубочке осмолярность жидкости зависит от уровня АДГ. При высоком содержании АДГ стенка данного сегмента высокопроницаема для воды, поэтому здесь она реабсорбируется в большом количестве. Однако для мочевины этот отдел слабопроницаем. Поскольку вода покидает жидкость внутри просвета канальцев, это позволяет доставлять мочевину в большом количестве в протоки внутренней части мозгового слоя, откуда она либо реабсорбируется, либо попадает во вторичную мочу. При отсутствии АДГ количество реабсорбируемой воды уменьшается, а осмолярность мочи вследствие непрерывной реабсорбции ионов становится еще более низкой.

Собирательные протоки внутренней части мозгового слоя. Концентрация жидкости в просвете этого сегмента определяется: (1) уровнем АДГ; (2) уровнем осмолярности паренхимы мозгового слоя, установленного противоточным механизмом. В присутствии большого количества АДГ протоки высокопроницаемы для воды, и вода перемещается в паренхиму до тех пор, пока не установится осмотическое равновесие между межклеточной жидкостью мозгового слоя и мочой, составляя около 1200–1400 мосм/л. Таким образом, при высоком содержании АДГ образуется небольшой объем высококонцентрированной мочи. Поскольку реабсорбция воды увеличивает концентрацию мочевины в жидкости внутри просвета канальцев, а в структуре мембран протоков имеются особые переносчики мочевины, которые существенно облегчают диффузию, бóльшая часть сконцентрированной мочевины путем диффузии выходит из просвета протоков в мозговой слой. Поглощение мочевины мозговым слоем почки способствует созданию здесь высокой осмолярности и способности почек концентрировать мочу.

Существуют несколько важных моментов для обсуждения, содержание которых, возможно, не совсем определено в ходе предшествующего изложения. Во-первых, несмотря на то, что NaCl является одним из главных веществ, создающих гиперосмолярность в мозговом слое, *почка способна, когда потребуется, к выделению высококонцентрированной мочи, которая содержит небольшое количество NaCl.* Гиперосмолярность мочи в этих обстоятельствах является следствием высокой концентрации других растворенных веществ, особенно таких метаболитов, как мочевина и креатинин. Одним из условий, при котором наблюдается подобный процесс, является обезвоживание, сопровождаемое низким поступлением натрия. Низкое поступление натрия стимулирует образование гормонов ангиотензина II и альдостерона, совместное действие которых способствует активному поглощению натрия из просвета канальцев, в то время как остающиеся в просвете мочевина и другие вещества поддерживают концентрацию мочи на высоком уровне (см. главу 29).

Во-вторых, *почка способна выделять большое количество разведенной мочи, не увеличивая при этом выделение натрия.* Данная задача выполняется за счет уменьшения секреции АДГ, что снижает реабсорбцию воды в более дистальных сегментах нефрона, не затрагивая реабсорбцию натрия.

Наконец, следует помнить об *обязательном объеме мочи,* который жестко зависит от максимальной концентрирующей способности почки и количества растворенного вещества, подлежащего выделению. Таким образом, выделение из организма большого количества вещества должно сопровождаться минимальным объемом выделяемой воды. Например, если за сутки необходимо выделить 1200 мосм растворенного вещества, для этого потребуется, *по крайней мере,* 1 л мочи при условии, что максимальная концентрирующая способность почки составляет 1200 мосм/л.

Количественный анализ концентрирования и разведения мочи. Свободная вода и осмолярные клиренсы

Процесс концентрирования или разведения мочи требует выделения воды и растворенных веществ почками почти независимо друг от друга. При разведении мочи вода выделяется в значительно большем количестве, чем растворенные вещества. И наоборот, при концентрировании мочи выделение растворенных веществ выше, чем воды.

Общий клиренс растворенных в плазме веществ может быть выражен как *осмолярный клиренс* ($C_{осм}$); он представляет собой объем плазмы, освобождающийся от растворенных веществ каждую минуту. Осмолярный клиренс рассчитывают по той же формуле, что и клиренс любого вещества:

$$C_{осм} = \frac{U_{осм} \times V}{P_{осм}},$$

где $U_{осм}$ — осмолярность мочи, V — количество мочи и $P_{осм}$ — осмолярность плазмы.

Например, если осмолярность плазмы — 300 мосм/л, мочи — 600 мосм/л и количество мочи — 1 мл/мин (0,001 л/мин), интенсивность осмовыделения составит 0,6 мосм/мин (600 мосм/л × 0,001 л/мин). Осмолярный клиренс составит 0,6 мосм/мин, поделенные на 300 мосм/л, или 0,002 л/мин (2,0 мл/мин). Это означает, что каждую минуту от растворенных веществ освобождаются 2 мл плазмы.

Относительная скорость выделения растворенных веществ и воды может оцениваться на основе принципа клиренса свободной воды. *Клиренс свободной воды* (C_{H_2O}) рассчитывают как разницу между выделением воды (расход мочи) и осмолярным клиренсом:

Рис. 28–8

Система обратной связи осморецептор–АДГ, регулирующая осмолярность внеклеточной жидкости в ответ на нехватку воды в организме

$$C_{H_2O} = V - C_{осм} = V - \frac{U_{осм} \times V}{P_{осм}}.$$

Таким образом, клиренс свободной воды представляет собой интенсивность, с которой свободная от растворенных веществ вода выделяется почками. Когда клиренс свободной воды положителен, избыток воды выделяется почками; при отрицательном его значении почками удаляется из плазмы избыток растворенных веществ, а вода сберегается.

Использование рассмотренного ранее примера позволяет определить, что если образование мочи составляет 1 мл/мин, а осмолярный клиренс — 2 мл/мин, клиренс свободной воды должен равняться 1 мл/мин. Это означает, что вместо выведения с водой избытка растворенных веществ почки возвращают воду в системный кровоток, что происходит при дефиците воды в организме. *Таким образом, каждый раз, когда осмолярность мочи превышает осмолярность плазмы, клиренс свободной воды будет отрицательным, указывая на сбережение воды почками.*

При образовании разведенной мочи (т.е. когда осмолярность мочи меньше, чем плазмы) клиренс свободной воды будет положительным, указывая на преимущественное по сравнению с растворенными веществами удаление из плазмы воды. Поэтому при положительном клиренсе вода, очищенная от растворенных веществ и называемая «свободной», выводится из организма, а плазма концентрируется.

Нарушение способности почек концентрировать мочу

Нарушение способности почек формировать концентрированную или разведенную мочу может быть следствием следующих причин.

1. *Нарушение секреции АДГ.* Чересчур высокая или, наоборот, слишком низкая секреция АДГ сказывается на мочеобразующей способности почек.
2. *Нарушение противоточного механизма.* Высокая осмолярность мозгового слоя — необходимое условие для концентрирующей способности почек. Максимальная концентрация мочи, независимо от уровня АДГ, ограничена степенью гиперосмолярности мозгового слоя.
3. *Невосприимчивость дистальных канальцев, собирательных трубочек и собирательных протоков к АДГ.*

Невозможность секретировать АДГ. Центральный несахарный диабет. Невозможность синтеза или выделения АДГ из заднего отдела гипофиза может быть вызвана травмой головы, нейроинфекцией или носить врожденный характер. Поскольку дистальные отделы нефрона непроницаемы для воды при отсутствии АДГ, данная патология была названа *центральным несахарным диабетом.* В результате заболевания образуется большой объем разведенной мочи, который может превысить 15 л/сут. Механизмы жажды, которые будут рассмотрены в этой главе далее, при чрезмерной потере жидкости активизируются, но пока больной пьет достаточное количество воды, значительного уменьшения объема жидких сред организма не происходит. Основным клиническим симптомом данной патологии будет выделение большого объема разведенной мочи. Однако при ограничении водного режима, например предписанного диетой или при бессознательном состоянии (больной находится в клинике с травмой головы), могут быстро возникать симптомы тяжелого обезвоживания.

Лечением центрального несахарного диабета является назначение синтетического аналога АДГ — *десмопрессина*, который избирательно действует на V_2-рецепторы выходных отделов дистальных канальцев и собирательных трубочек, повышая их проницаемость для воды. Десмопрессин, назначенный в виде инъекций, назального спрея или внутрь, быстро приводит объем выделяемой мочи к норме.

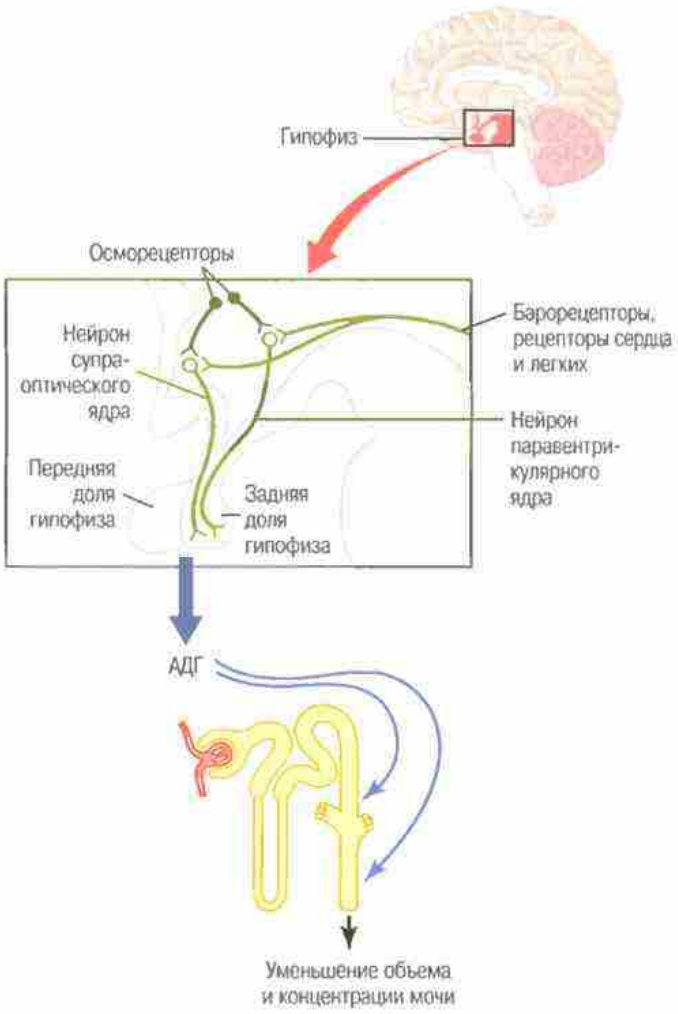


Рис. 28–9

Схема организации гипоталамуса и гипофиза, где синтезируется и выделяется АДГ, соответственно

Невосприимчивость почек к АДГ. Нефрогенный несахарный диабет. Существует патология, при которой канальцевая система нефрона невосприимчива к нормальному или повышенному уровню АДГ. Поскольку патологические изменения возникают в почках, заболевание носит название *нефрогенного несахарного диабета.* Патология может быть следствием нарушения работы противоточного механизма в создании высокой осмолярности в мозговом слое либо невосприимчивости клеток дистальных канальцев, собирательных трубочек и протоков к АДГ. В любом случае образуются большие объемы разведенной мочи, что может привести к обезвоживанию организма, если потери жидкости не будут соответственно скомпенсированы потреблением воды.

Механизм концентрирования мочи может нарушаться при многих заболеваниях, особенно при патологии, вызывающей поражения мозгового слоя почечной паренхимы. Нарушение функционирования петель Генле, которое происходит при использовании мочегонных средств, тормозящих реабсорбцию электролитов в этих сегментах, может влиять на концентрирующую способность почек. Некоторые лекарственные средства, например соли лития, используемые для терапии маниакально-депрессивных расстройств, и антибиотики тетрациклинового ряда, способны изменить восприимчивость дистальных сегментов нефрона к АДГ.

Нефрогенную форму несахарного диабета можно отличить от центральной приемом десмопрессина — синтетического аналога АДГ. Недостаточно быстрое снижение объема и увеличение осмолярности мочи в течение 2 ч после инъекции десмопрессина свидетельствуют о нефрогенной форме заболевания. Главным в лечении нефрогенного несахарного диабета является, по возможности, терапия основного заболевания. Гипернатриемию можно также уменьшить диетой с низким содержанием соли и приемом мочегонных препаратов, повышающих выделение натрия с мочой, например диуретиков тиазидного ряда.

Регуляция осмолярности и содержания натрия во внеклеточной жидкости

Регуляция осмолярности внеклеточной жидкости и концентрации натрия тесно связаны, поскольку во внеклеточной среде натрий преобладает. Концентрация его в плазме в норме колеблется в узких рамках от 140 до 145 мэкв/л, составляя в среднем около 142 мэкв/л. Осмолярность в среднем составляет 300 мосм/л (скорригированное значение с учетом межионных взаимодействий — 282 мосм/л), редко меняясь более чем на 2–3%. Изменения осмолярности должны жестко контролироваться, поскольку они определяют распределение жидкости между внутри- и внеклеточной средами (см. главу 25).

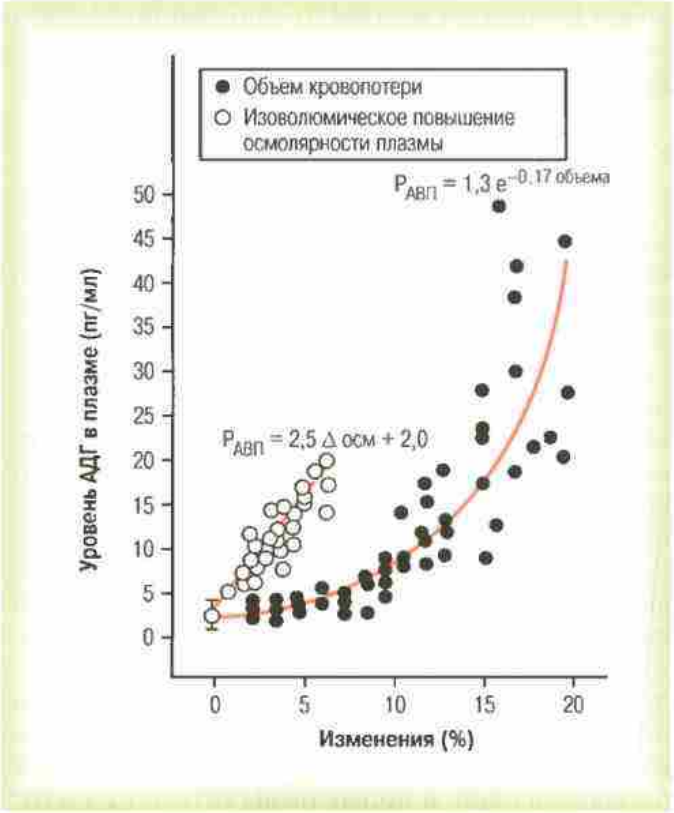


Рис. 28–10

Влияние повышения осмолярности плазмы или снижения объема плазмы крови (Р) на содержание антидиуретического гормона, называемого также аргинин-вазопрессином (АВП) [Dunn F.L., Brennan T.J., Nelson A.E., Robertson G.L. The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. J Clin Invest 52(12):3212, 1973; с измен., с разрешения Американского общества клинических исследований]

Табл. 28–2

Регуляция секреции АДГ

Увеличение секреции АДГ	Уменьшение секреции АДГ
↑ осмолярности плазмы	↓ осмолярности плазмы
↓ объема крови	↑ объема крови
↓ артериального давления	↑ артериального давления
Тошнота	
Гипоксия	
Фармакологические агенты:	Фармакологические агенты:
Морфин	Алкоголь
Никотин	Клонидин (средство, понижающее давление)
Циклофосфамид	Галоперидол (блокатор дофаминовых рецепторов)

Оценка осмолярности плазмы по содержанию в ней ионов натрия

В большинстве клинических лабораторий осмолярность плазмы обычно не определяют. Тем не менее, поскольку натрий и связанные анионы представляют около 94% растворенных веществ

во внеклеточной жидкости, осмолярность плазмы ($P_{осм}$) может приблизительно соответствовать формуле:

$$P_{осм} = 2{,}1 \times \text{Концентрация натрия в плазме.}$$

Например, при концентрации натрия в плазме 142 мэкв/л осмолярность плазмы, рассчитанная по приведенной формуле, составит почти 298 мосм/л. Для более точных расчетов, особенно важных при патологии почек, необходимо учитывать содержание двух других растворенных веществ — глюкозы и мочевины. Поправка с учетом вклада этих соединений в осмолярность позволяет провести исследование с высокой точностью, что подтверждается прямыми методами.

В норме ионами Na^+ и связанными с ними анионами (в основном бикарбонатами и хлоридами) представлено около 94% общей осмолярности внеклеточной жидкости, глюкозой и мочевиной — около 3–5%. Однако поскольку мочевина легко проникает внутрь большинства клеток, ее влияние на *результирующее* осмотическое давление в норме незначительно, поэтому натрий и связанные с ним анионы, находящиеся вне клеток, являются главными факторами, определяющими перемещение жидкости через мембрану. Следовательно, одновременно с регуляцией осмолярности, будем рассматривать и регуляцию содержания ионов Na^+.

Несмотря на множество механизмов регуляции выделения натрия и воды почками, в основном два из них определяют осмолярность внеклеточной жидкости и концентрацию ионов Na^+: (1) система осморецепторы–АДГ; (2) механизм жажды.

Система осморецепторы–АДГ как система с обратной связью

На рис. 28–8 приведены основные компоненты системы осморецепторы–АДГ с обратной связью, регулирующей внеклеточную концентрацию натрия и осмолярность. При увеличении осмолярности (концентрации натрия в плазме), например вследствие нехватки воды, система с обратной связью действует следующим образом.

1. Увеличение осмолярности внеклеточной жидкости (что практически означает увеличение концентрации натрия в плазме) вызывает сморщивание особых *осморецепторных* нервных клеток *переднего гипоталамуса*, расположенных вблизи супраоптического ядра.
2. Сморщивание осморецепторных клеток вызывает в них поток импульсов, которые передаются другим клеткам супраоптического ядра, направляясь затем вниз по ножке к заднему отделу гипофиза.

Табл. 28–3

Регуляция жажды

Увеличение жажды	Уменьшение жажды
↑ осмолярности	↓ осмолярности
↓ объема крови	↑ объема крови
↓ артериального давления	↑ артериального давления
↑ ангиотензина II	↓ ангиотензина II
Сухость рта	Растяжение желудка

3. Возбуждение, переданное в задний отдел гипофиза, стимулирует выделение АДГ из секреторных гранул (пузырьков) нервных окончаний.
4. АДГ попадает в кровоток, перемещаясь затем к почкам, где увеличивает проницаемость выходных отделов дистальных канальцев, собирательных трубочек и протоков для воды.
5. Увеличение проницаемости дистальных сегментов нефрона для воды приводит к увеличению ее реабсорбции и выделению небольшого объема концентрированной мочи.

Таким образом, вода сберегается организмом, в то время как натрий и другие растворенные вещества выделяются с мочой. Происходит коррекция возникшего нарушения — разведение чрезмерно концентрированной жидкости.

Цепь противоположных событий возникает, когда внеклеточная жидкость становится слишком разведенной (гипоосмолярной). Например, при избыточном поступлении жидкости, приводящем к уменьшению осмолярности, АДГ выделяется в меньшем количестве, проницаемость канальцев для воды снижается, воды реабсорбируется меньше, организмом выделяется значительный объем разведенной мочи. В свою очередь, это увеличивает концентрацию веществ в жидких средах и возвращает осмолярность плазмы к нормальной величине.

Синтез АДГ в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса и выделение АДГ задней долей гипофиза

На рис. 28–9 приведена схема анатомического строения гипоталамуса и гипофиза, где синтезируется и выделяется АДГ. Гипоталамус содержит два типа крупных *гигантоклеточных нейронов, синтезирующих АДГ в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса* (около 5/6 — в супраоптическом и 1/6 — в паравентрикулярном). Аксоны, исходящие из обоих ядер, заканчиваются в заднем гипофизе, формируя аксональные расширения. АДГ после синтеза перемещается вниз по аксонам, достигая этих расширений. После активации нейронов обоих ядер вследствие повышения

осмолярности или по другим причинам потенциалы действия достигают нервных окончаний, увеличивая в них проницаемость для кальция. АДГ, хранящийся в секреторных гранулах, выделяется нервными окончаниями в ответ на повышение в них концентрации кальция. Через капилляры заднего отдела гипофиза высвобожденный АДГ поступает в системный кровоток.

Секреция АДГ в ответ на изменение осмолярности в течение всего нескольких минут может увеличить содержание АДГ в плазме в несколько раз, способствуя таким образом быстрому изменению выделения воды почками.

Вторая область ЦНС, играющая важную роль в регуляции осмолярности и секреции АДГ, расположена по ходу *передненижней области третьего мозгового желудочка.* В верхней части этой области находится структура, называемая *субфорникальным органом*, а внизу — структура, называемая *сосудистой полоской терминальной пластинки.* Между этими образованиями расположено *медиальное преоптическое ядро*, связанное с названными образованиями, а также с супраоптическими ядрами и стволовыми центрами регуляции артериального давления с помощью многочисленных межнейрональных контактов. Повреждения в области третьего желудочка сопровождаются многочисленными нарушениями секреции АДГ, регуляции жажды, солевого аппетита, артериального давления. Электрическая стимуляция этой области или воздействие на нее ангиотензина II способны изменять уровень секреции АДГ, чувство жажды и солевого аппетита.

В ткани мозга около третьего желудочка и супраоптического ядра располагаются нейроны, возбуждение которых происходит при увеличении осмолярности внеклеточной жидкости; на основании этого данные клетки называют *осморецепторными.* Они активируют нейроны супраоптического ядра, регулируя процессы возбуждения и выделения АДГ. Возможно также, что осморецепторные клетки связаны с возникновением чувства жажды в ответ на повышение осмолярности внеклеточной жидкости.

Проницаемость гематоэнцефалического барьера для ионов и других растворенных веществ области сосудистой полоски терминальной пластинки и субфорникального органа вследствие обильного кровоснабжения нетипично высока, что позволяет растворенным веществам перемещаться из плазмы в цереброспинальную жидкость, окружающую осморецепторы. Рецепторы быстро реагируют на изменение осмолярности, благодаря чему осуществляется действенный контроль над секрецией АДГ и механизмом жажды.

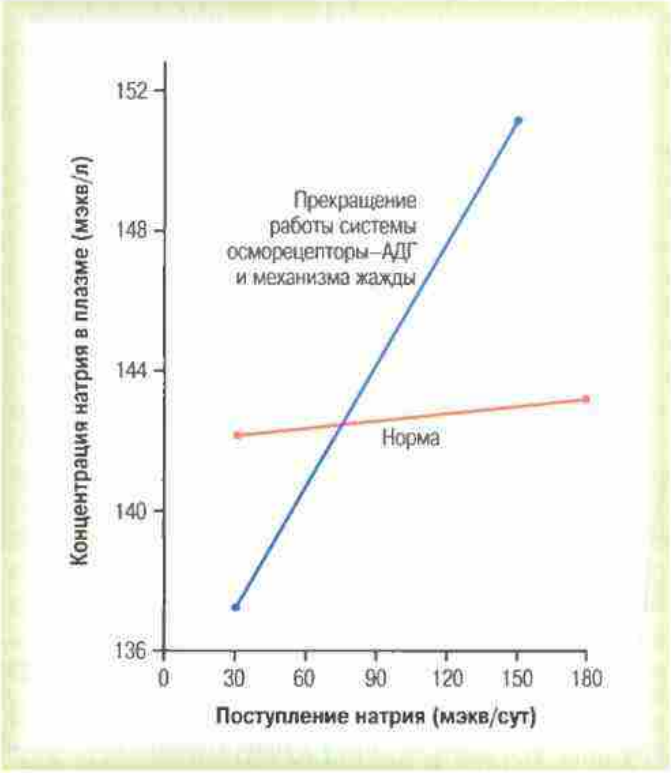


Рис. 28–11

Концентрация натрия во внеклеточной жидкости при значительном увеличении его поступления в организм подопытных собак при нормальных условиях (красная кривая) и после блокирования (синяя кривая) системы с обратной связью: осморецепторы–АДГ и механизма жажды. Отметим, что с прекращением регуляции поддержание данными системами концентрации натрия резко ухудшается (предоставлено David B. Young)

Регуляция секреции АДГ с помощью сердечно-сосудистых рефлексов при снижении артериального давления и/или уменьшения объема крови

Выделение АДГ происходит рефлекторно вследствие снижения артериального давления и/или объема крови. Сердечно-сосудистые рефлексы представлены: (1) *рефлексами с артериальных барорецепторов*; (2) *сердечно-легочными рефлексами* (см. главу 18). Рецепторы этих рефлексов расположены в областях с высоким давлением: дуга аорты, каротидный синус, а также там, где давление низкое, например в предсердиях. Импульсы от рецепторов распространяются в ЦНС по волокнам блуждающего и языкоглоточного нервов, где с помощью синапсов переключаются на ядра одиночных трактов, а затем — к ядрам гипоталамуса, где происходит синтез и секреция АДГ.

Таким образом, в дополнение к повышению осмолярности существуют еще два стимула, усиливающих секрецию АДГ: (1) низкое артериальное давление; (2) сниженный объем крови. Каждый раз, когда происходит уменьшение

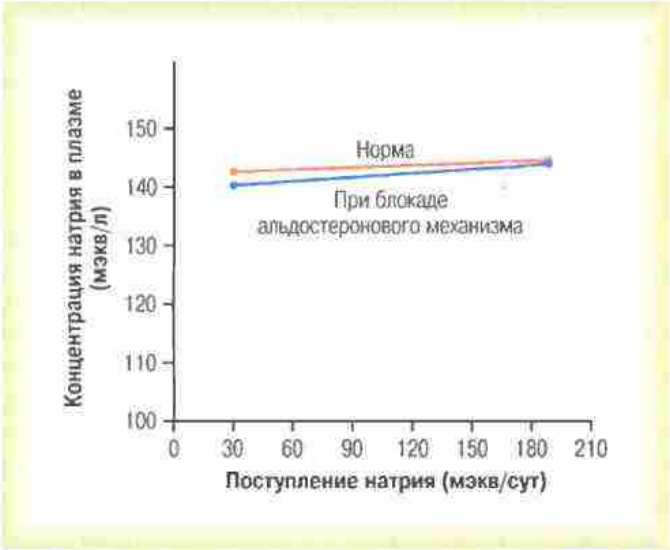


Рис. 28–12

Влияние значительных изменений потребления натрия на его концентрацию во внеклеточной жидкости у подопытных собак при нормальных условиях (красная кривая) и после блокады альдостеронового механизма с обратной связью (синяя кривая). Отметим, что концентрация натрия в плазме, несмотря на значительные изменения в его поступлении, поддерживается на сравнительно постоянном уровне как у интактных животных, так и после блокады альдостеронового механизма, использующего обратную связь (предоставлено David B. Young)

этих показателей, например при кровотечении, увеличивается секреция АДГ и усиливается реабсорбция жидкости почками, что способствует восстановлению прежних уровней артериального давления и объема крови.

Сравнение роли сердечно-сосудистых рефлексов и осмолярности в секреции АДГ

На рис. 28–10 приведен сравнительный анализ того, как уменьшение объема крови или увеличение осмолярности внеклеточной жидкости стимулирует секрецию АДГ. Очевидно, что выработка АДГ в большей степени зависит от незначительных колебаний осмолярности, чем от сопоставимых по величине изменений объема крови. Так, изменение осмолярности плазмы всего на 1% достаточно для увеличения уровня АДГ. Для сравнения: аналогичные сдвиги содержания АДГ наблюдаются при кровопотере, когда объем крови уменьшится на 10%. Дальнейшее снижение объема способствует быстрому увеличению уровня АДГ, поэтому при значительном снижении объема сердечно-сосудистые рефлексы являются основными стимулами секреции АДГ. В повседневной жизни регуляция секреции АДГ определяется главным образом изменениями осмолярности плазмы вследствие явной дегидратации. Тем не менее, при снижении объема ответная реакция в виде секреции АДГ при увеличении осмолярности значительно возрастает.

Другие факторы, способствующие секреции АДГ

Секреция АДГ также может быть повышена или снижена за счет других влияний на ЦНС благодаря различным фармакологическим агентам и гормонам, как указано в табл. 28–2. Например, *тошнота* является сильным стимулом для выделения АДГ, уровень которого может возрасти в 100 раз выше нормы. Фармакологические средства, например *никотин* и *морфин* усиливают, а *алкоголь* тормозит секрецию АДГ. Обильный диурез после приема алкоголя частично связан с торможением секреции АДГ.

Роль жажды в регуляции осмолярности внеклеточной жидкости и содержания натрия

При недостатке воды в организме почки снижают до минимума потерю жидкости, используя систему с обратной связью осморецепторы–АДГ. Тем не менее, поступление необходимого количества воды является важным условием для компенсации потерь, независимо от того, каким способом (с пóтом, при дыхании и через желудочно-кишечный тракт) они осуществляются. Поступление жидкости регулируется механизмом жажды, который вместе с системой осморецепторы–АДГ определяет и поддерживает осмолярность и концентрацию натрия во внеклеточной жидкости.

Многие факторы, увеличивающие секрецию АДГ, также усиливают и чувство жажды, которое определяется как осознанное желание употреблять воду.

Центр жажды в ЦНС

Область по ходу переднебоковой стенки третьего желудочка, сигналы от которой способствуют выделению АДГ (см. рис. 28–9), также стимулирует чувство жажды. Электрическая стимуляция другой зоны (в переднебоковом отделе преоптического ядра) немедленно вызывает питьевой рефлекс, продолжающийся в течение всего времени раздражения. Указанные области составляют *центр жажды*.

Нейроны центра жажды отвечают на введение гипертонического раствора соли стимуляцией питьевого поведения. Практически нет сомнения, что эти клетки функционируют как осморецепторы, активизируя механизм жажды, подобно тому, как осморецепторы усиливают выделение АДГ.

Повышенная осмолярность цереброспинальной жидкости третьего желудочка по существу обладает таким же эффектом и способствует потреблению жидкости. Сосудистая полоска терминальной пластинки, расположенная непосредственно под желудочком у его нижнего конца, по-видимому, тесно связана с развитием подобного ответа.

Стимулы, вызывающие жажду

В табл. 28–3 приведены некоторые известные стимулы, вызывающие чувство жажды. Одним из наиболее важных является *повышение осмолярности внеклеточной жидкости, которое приводит к дегидратации клеток в центре жажды,* стимулируя возникновение данного ощущения, значение которого очевидно: жажда вызывает потребление воды, способствует разведению внеклеточной жидкости, восстанавливая нормальную осмолярность.

Снижение объема внеклеточной жидкости и артериального давления стимулирует жажду независимо от повышения осмолярности плазмы, что обычно происходит при кровопотере. Причиной жажды, вероятно, является рефлекторное воздействие, возникающее вследствие активации артериальных барорецепторов и сердечно-легочных рецепторов.

Третьим важным стимулом чувства жажды является ангиотензин II. Исследования на животных показали, что ангиотензин II действует на субфорникальный орган и сосудистую полоску терминальной пластинки. Ангиотензин II способен путем диффузии проникать в ткани, т.к. проницаемость гематоэнцефалического барьера в данных областях высока. Поскольку выделение ангиотензина II происходит вследствие гиповолемии и снижения артериального давления, возникающая жажда способствует восстановлению объема крови и повышению давления, а его действие на почки совместно с другими эффектами направлено на уменьшение выделения мочи.

Сухость рта и слизистой пищевода могут вызывать ощущение жажды, поэтому чувство облегчения возникает почти сразу после приема жидкости, задолго до всасывания воды в желудочно-кишечном тракте и изменения осмолярности жидких сред.

На чувство жажды влияют рефлексы с рецепторов глотки и желудочно-кишечного тракта. Например, у животных с фистулой пищевода, которая препятствует попаданию жидкости в просвет пищеварительного канала и, соответственно, всасыванию, жажда частично облегчается глотательными движениями. Растяжение стенок желудка и кишечника, вызванное раздуванием баллона, способно также несколько уменьшить чувство жажды. Однако эти меры носят временный характер, полностью избавиться от ощущения жажды возможно лишь при восстановлении нормальной осмолярности плазмы и/или объема крови.

Способность организма животных и человека «измерять» объем потребленной жидкости имеет большое значение, поскольку это позволяет избежать гипергидратации. Время, необходимое для реабсорбции поступившей жидкости в желудочно-кишечном тракте, составляет от 30 до 60 мин. Если бы потребление жидкости не приносило временного облегчения, человек продолжал бы пить воду, приводя в итоге организм к гипергидратации и избыточному разведению жидких сред. Многократные экспериментальные исследования показали, что животные пьют воду в количестве, почти точно соответствующем необходимому для восстановления осмолярности плазмы и объема крови.

Пороговое значение осмолярности, вызывающее потребление воды

Для выделения метаболитов и других веществ, поступивших с пищей, даже в случаях сильного обезвоживания почки должны непрерывно выделять хотя бы небольшое количество мочи. Потери жидкости также происходят при дыхании, через желудочно-кишечный тракт, при испарении и выделении жидкости с по́том через кожу, поэтому условия для возникновения обезвоживания, ведущего к увеличению содержания натрия во внеклеточной жидкости и возрастанию осмолярности, имеются в организме всегда. При увеличении концентрации натрия лишь на 2 мэкв/л выше нормы механизм жажды активируется, и возникает желание пить. Это явление носит название *порога осмолярности.* Даже небольшое увеличение осмолярности приводит в норме к потреблению жидкости, благодаря чему объем и осмолярность восстанавливаются. Таким способом осуществляется регуляция содержания натрия и осмолярности жидких сред организма.

Слаженная деятельность системы осморецепторы–АДГ и механизма жажды в регуляции осмолярности и содержания натрия во внеклеточной жидкости

У здорового человека, несмотря на постоянную тенденцию к обезвоживанию, система осморецепторы–АДГ и механизм жажды действуют параллельно, обеспечивая точную регуляцию осмолярности и содержания натрия во внеклеточной жидкости. Даже при наличии дополнительных проблем, связанных, например, с высоким поступлением в организм соли, системами

с обратной связью сохраняется способность поддерживать осмолярность плазмы на допустимом уровне. На рис. 28–11 показано, что увеличение поступления натрия, в 6 раз превышающее норму, оказывает лишь небольшое влияние на его содержание в плазме при нормальном функционировании обеих систем регуляции, включающих механизм жажды и систему осморецепторы–АДГ.

При нарушении деятельности одной из перечисленных систем другая, как правило, остается способной достаточно эффективно регулировать осмолярность и концентрацию натрия при достаточном суточном поступлении жидкости в организм в количестве, обеспечивающем выделение обязательного объема мочи и покрывающем потери жидкости при дыхании, с испражнениями и пóтом. Однако при одновременном выходе из строя обеих систем содержание натрия в плазме и осмолярность выходят из-под контроля, и при избыточном поступлении натрия в организм возникают значительные изменения его концентрации в плазме. Ни один из других механизмов с обратной связью не в состоянии обеспечить адекватную регуляцию концентрации натрия и осмолярности в плазме крови.

Роль ангиотензина II и альдостерона в регуляции осмолярности внеклеточной жидкости и содержания натрия

Ангиотензин II, как и альдостерон, играют важную роль в регуляции реабсорбции натрия в канальцах (см. главу 27). При уменьшении поступления натрия высокий уровень этих гормонов стимулирует реабсорбцию натрия почками и, следовательно, позволяет избегать высоких потерь, даже если его поступление составит 10% нормы. И наоборот, при высоком поступлении уровень этих гормонов в крови снижается, позволяя почкам выделять большое количество данного вещества с мочой.

Большое значение ангиотензина II и альдостерона для выделения натрия почками может привести к неправильному выводу о ведущей роли этих гормонов в регуляции содержания натрия во внеклеточной жидкости. Несмотря на то, что высокий уровень данных гормонов способствует увеличению *общего количества* натрия во внеклеточной жидкости, их действие также увеличивает объем жидких сред, поскольку вода реабсорбируется вместе с натрием, *поэтому ангиотензин II и альдостерон, за исключением особых случаев, обычно оказывают слабое влияние на* ***концентрацию*** *натрия в жидких средах.*

Незначительное влияние альдостерона на концентрацию натрия во внеклеточной жидкости иллюстрируется экспериментом, результаты которого приведены на рис. 28–12. Опыт предусматривает исследование влияния альдостерона на концентрацию натрия в плазме при увеличении его поступления в организм более чем в 6 раз: (1) при сохраненной гуморальной регуляции; (2) после того, как деятельность альдостеронового механизма с обратной связью будет нарушена удалением надпочечников с последующей постоянной инфузией гормона, благодаря чему колебания концентрации альдостерона в плазме прекратятся. Отметим, что при шестикратном увеличении поступления натрия его концентрация изменялась во всех случаях лишь на 1–2%, что указывает на возможность успешной регуляции даже при отсутствии альдостеронового механизма. Такой же результат наблюдался в аналогичном эксперименте при блокаде образования ангиотензина II.

Изменения концентрации ангиотензина II и альдостерона не оказывают сильного эффекта на концентрацию натрия по двум основным причинам. Во-первых, как ранее уже обсуждалось, ангиотензин II и альдостерон усиливают реабсорбцию как натрия, так и воды в канальцах, что увеличивает объем внеклеточной жидкости, а также приводит к возрастанию *абсолютного количества* натрия при небольшом изменении его *концентрации.* Во-вторых, пока функционируют механизм жажды и система осморецепторы–АДГ, любая тенденция натрия к повышению компенсируется либо за счет увеличения потребления воды, либо повышения секреции АДГ, что способствует доведению осмолярности внеклеточной жидкости до нормального уровня. Механизм жажды и система осморецепторы–АДГ по силе воздействия на концентрацию натрия в плазме в норме значительно превосходят влияние гормонов ангиотензина II и альдостерона. Даже у больных с *первичным альдостеронизмом*, при котором наблюдают чрезвычайно высокие уровни этого гормона, концентрация натрия в плазме по сравнению с нормой увеличивается лишь на 3–5 мэкв/л.

При полном прекращении секреции альдостерона после удаления надпочечников или при болезни Аддисона (значительное нарушение секреции гормона или общая нехватка альдостерона в организме) происходит значительная потеря натрия почками, что может приводить к уменьшению концентрации натрия в плазме. Вследствие этого происходит снижение объема крови и артериального давления, активация сердечно-сосудистых рефлексов, с помощью которых возможно активизировать механизм жажды. Несмотря на повышенное потребление воды организмом, способствующее восстановлению объема жидких сред, концентрация натрия в плазме вследствие разведения продолжает уменьшаться.

Таким образом, в некоторых особых случаях, несмотря на целостность системы, включающей механизм жажды и синтез АДГ, концентрация натрия в жидких средах может значительно изменяться. Однако в норме механизм жажды и система осморецепторы–АДГ, использующие обратную связь, оказывают наиболее мощный эффект

на регуляцию концентрации натрия и осмолярность внеклеточной жидкости.

Механизм солевого аппетита, используемый для регуляции концентрации натрия и объема внеклеточной жидкости

Для поддержания концентрации натрия и объема внеклеточной жидкости в нормальных пределах между выделением и поступлением натрия необходимо состояние равновесия. Особенностью питания современного населения является значительно большее, чем это необходимо для гомеостаза, поступление натрия с пищей. Фактически среднее поступление натрия в организм у лиц, проживающих в индустриальных странах, колеблется между 100 и 200 мэкв/сут, тогда как для нормального функционирования необходимо только 10–20 мэкв/сут. Таким образом, у большинства населения уровень потребления натрия значительно превышает гомеостатические потребности. Имеются также подтверждения, что высокий уровень поступления натрия в организм способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертония.

Солевой аппетит частично основан на предпочтениях животных и человека употреблять соленую пищу, даже если в организме нет недостатка соли. При нехватке соли возникают поведенческие реакции, направленные на поиск соли, в чем и состоит регуляторный компонент солевого аппетита. Для травоядных, пища которых содержит мало натрия, этот компонент особенно важен, у человека он также может играть большую роль при дефиците натрия, вызванного болезнью Аддисона. В данном случае недостаток секреции альдостерона ведет к чрезмерному выделению натрия с мочой, приводя к снижению объема внеклеточной жидкости и уменьшению в ней концентрации натрия. Эти изменения усиливают желание потреблять соль.

Полагают, что солевой аппетит определяют в основном два стимула: (1) уменьшение концентрации натрия во внеклеточной жидкости; (2) снижение объема крови или артериального давления, связанные с недостаточностью кровообращения. Перечисленные стимулы также вызывают чувство жажды.

Нервные механизмы солевого аппетита и жажды схожи. По-видимому, за солевой аппетит ответственны некоторые из центров, расположенных в области третьего мозгового желудочка, за счет которых формируется чувство жажды, т.к. экспериментальные повреждения в данной области влияют у подопытных животных как на солевой аппетит, так и на жажду. Сосудистые рефлексы, вызванные низким артериальным давлением, также одновременно влияют на оба механизма.

Литература

Cowley A.W. Jr., Mori T., Mattson D., Zou A.P. Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R1355, 2003.

Dwyer T.M., Schmidt-Nielsen B. The renal pelvis: machinery that concentrates urine in the papilla. News Physiol Sci 18:1, 2003.

Edwards A., Delong M.J., Pallone T.L. Interstitial water and solute recovery by inner medullary vasa recta. Am J Physiol Renal Physiol 278:F257, 2000.

Fitzsimons J.T. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. Physiol Rev 78:583, 1998.

Knepper M.A., Saidel G.M., Hascall V.C., Dwyer T. Concentration of solutes in the renal inner medulla: interstitial hyaluronan as a mechano-osmotic transducer. Am J Physiol Renal Physiol 284:F433, 2003.

Kozono D., Yasui M., King L.S., Agre P. Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics meet clinical medicine. J Clin Invest 109:1395, 2002.

McKinley M.J., Johnson A.K. The physiological regulation of thirst and fluid intake. News Physiol Sci 19:1, 2004.

Morello J.P., Bichet D.G. Nephrogenic diabetes insipidus. Annu Rev Physiol 63:607, 2001.

Nielsen S., Frokiaer J., Marples D. et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev 82:205, 2002.

Pallone T.L., Turner M.R., Edwards A., Jamison R.L. Countercurrent exchange in the renal medulla. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R1153, 2003.

Robertson G.L. Vasopressin. In Seldin D.W., Giebisch G. (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

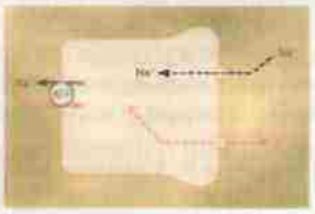
Sands J.M., Layton H.E. Urine concentrating mechanism and its regulation. In Seldin D.W., Giebisch G. (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

Sands J.M. Molecular mechanisms of urea transport. J Membrane Biol 191:149, 2003.

Stricker E.M., Sved A.F. Controls of vasopressin secretion and thirst: similarities and dissimilarities in signals. Physiol Behav 77:731, 2002.

Verbalis J.G. Diabetes insipidus. Rev Endocr Metab Disord 4:177, 2003.

Регуляция содержания калия, кальция и фосфатов почками. Включение почечных механизмов в систему регулирования объема циркулирующей крови и внеклеточной жидкости



Регуляция концентрации калия во внеклеточной жидкости и его выделения

Концентрация калия во внеклеточной жидкости в норме благодаря точной регуляции поддерживается на уровне 4,2 мэкв/л, редко изменяясь более чем ±0,3 мэкв/л. Точная регуляция уровня калия во внеклеточной жидкости необходима для многих функций клетки, чувствительность которых к изменениям содержания этого иона крайне высока. Например, увеличение концентрации калия в плазме лишь на 3–4 мэкв/л могут вызвать аритмию, а более высокая концентрация может привести к остановке сердца или фибрилляции.

Особенностью регуляции концентрации калия во внеклеточной жидкости является то, что более 98% общего количества калия в организме содержится в клетках и только 2% — во внеклеточной жидкости (рис. 29–1). У взрослого человека массой 70 кг в организме содержится 28 л внутриклеточной (40% массы) и 14 л внеклеточной жидкости (20% массы), примерно 3920 мэкв калия находится внутри клеток и только около 59 мэкв — во внеклеточной жидкости. В обычной порции пищи, составляющей часть суточного рациона, содержание калия, как правило, высокое и составляет около 50 мэкв. Ежедневно с пищей в организм поступает от 50 до 200 мэкв калия, поэтому отсутствие возможности быстро удалять из внеклеточной жидкости поступивший калий может приводить к угрожающему жизни состоянию — *гиперкалиемии* (повышенному содержанию калия в плазме). Аналогично при отсутствии быстрой и соответствующей компенсации небольшая потеря этого иона из внеклеточной жидкости способна вызывать тяжелую *гипокалиемию* (снижение концентрации калия в плазме).

Поддержание калиевого равновесия первоначально зависит от его выделения почками, поскольку с фекалиями удаляется лишь около 5–10% поступившего в организм калия. Таким образом, для поддержания калиевого равновесия, учитывая значительные колебания в поступлении калия, почкам необходимо быстро и точно выделять этот ион из организма. Это также справедливо для большинства других электролитов.

Регуляция распределения калия между внеклеточным и внутриклеточным пространствами также играет важную роль в его гомеостазе.

Рис. 29–1

Поступление, распределение в жидких средах и выделение калия из организма

Табл. 29–1

Факторы, способные влиять на распределение калия между внутри- и внеклеточной жидкостью

Факторы, способствующие перемещению K^+ в клетку (снижающие внеклеточную концентрацию K^+)	Факторы, способствующие перемещению K^+ из клетки (увеличивающие внеклеточную концентрацию K^+)
Инсулин	Недостаток инсулина (сахарный диабет)
Альдостерон	Недостаток альдостерона (болезнь Аддисона)
Активация β-адренорецепторов	Блокада β-адренорецепторов
Алкалоз	Ацидоз
	Лизис клеток
	Тяжелая физическая нагрузка
	Повышение осмолярности внеклеточной жидкости

Поскольку более 98% калия содержится внутри клеток, они могут выполнять роль центра избыточного поступления во время гиперкалиемии либо источника необходимого калия при гипокалиемии. Таким образом, перераспределение калия между внутри- и внеклеточной жидкостями представляет собой первую «линию обороны», направленную против изменений концентрации калия во внеклеточной жидкости.

Регуляция распределения калия в организме

Если весь поступивший с обычной порцией пищи калий не переместится в клетки, то его концентрация во внеклеточной жидкости повысится до летального уровня. Например, если бы весь калий оставался во внеклеточной жидкости, то поступление 40 мэкв/л этого иона в организм (с растительной пищей, богатой калием) должно увеличить его концентрацию в 14 л внеклеточной жидкости до 2,9 мэкв/л. К счастью, большая часть поступившего калия быстро перемещается в клетки, пока почки не смогут вывести избыточное количество этого иона из организма. В табл. 29–1 приведены некоторые факторы, действие которых способно повлиять на распределение калия между внутри- и внеклеточной жидкостями.

Инсулин усиливает поступление калия в клетку. Одним из наиболее важных факторов, которые увеличивают поступление калия в клетку после приема пищи, является инсулин. У больных сахарным диабетом инсулин вырабатывается в недостаточном количестве, поэтому после еды концентрация ионов K^+ в плазме возрастет в значительно большей степени, чем в норме. Инъекции инсулина способны оказать помощь в коррекции гиперкалиемии.

Альдостерон увеличивает поступление калия в клетку. Повышенное потребление калия также стимулирует секрецию альдостерона, который вызывает увеличение поступления калия в клетку. Избыточная секреция альдостерона (при синдроме Кона) почти неизменно сопровождается гипокалиемией, она частично связана с перемещением калия из внеклеточной жидкости в клетку. И наоборот, у больных с недостаточной секрецией альдостерона (при болезни Аддисона) важным клиническим признаком является гиперкалиемия вследствие накопления калия во внеклеточном пространстве, а также задержки калия почками.

Стимуляция β-адренорецепторов увеличивает поступление калия в клетку. Повышенная секреция катехоламинов, в особенности адреналина, способна вызвать перемещение калия из внеклеточной во внутриклеточную жидкость, что достигается главным образом активацией β_2-адренорецепторов. Лечение артериальной гипертонии с помощью блокаторов β-адренорецепторов, например пропранолола, способствует выходу калия из клеток, что ведет к развитию гиперкалиемии.

Нарушения кислотно-щелочного равновесия способны вызывать изменения распределения калия в организме. Метаболический ацидоз увеличивает концентрацию калия вне клетки, частично — за счет выхода этих ионов из клеток, тогда как метаболический алкалоз уменьшает содержание калия во внеклеточной жидкости. Несмотря на то, что механизмы влияния pH на распределение калия в жидких средах до конца не ясны, одним из следствий повышения концентрации ионов водорода будет уменьшение активности АТФ-азы Na^+/K^+-насоса, что, в свою очередь, снижает поступление калия в клетку и увеличивает его содержание во внеклеточной жидкости.

Лизис клеток приводит к увеличению содержания калия во внеклеточной жидкости. При нарушении целостности клеточных мембран большое количество калия высвобождается во внеклеточное пространство.

Массивное повреждение тканей (травма скелетных мышц или гемолиз эритроцитов) могут сопровождаться значительной гиперкалиемией.

Гиперкалиемия может быть вызвана высвобождением ионов калия из скелетных мышц при тяжелых физических нагрузках. При продолжительных нагрузках калий выходит из мышечных клеток во внеклеточную жидкость. Развивающаяся гиперкалиемия обычно бывает незначительной, однако приобретает выраженный характер после тяжелых нагрузок у больных, которым проводится лечение β-адреноблокаторами, или при недостатке инсулина. В редких случаях после тяжелых физических нагрузок гиперкалиемия может стать настолько выраженной, что вызывает аритмии и внезапную смерть.

Повышение осмолярности внеклеточной жидкости вызывает перераспределение калия из клеток во внеклеточную жидкость. Повышение осмолярности внеклеточной жидкости вызывает осмотический поток из клетки. Дегидратация клеток увеличивает концентрацию калия в клетке, способствуя таким образом его выходу во внеклеточную жидкость. Снижение осмолярности внеклеточной жидкости оказывает противоположное действие. При сахарном диабете значительное увеличение глюкозы в плазме повышает ее осмолярность, что вызывает дегидратацию клеток и перемещение калия во внеклеточную жидкость.

Общее представление о выделении ионов калия почками

Выделение калия почками определяется совокупностью трех процессов: (1) интенсивностью фильтрации калия в клубочках (СКФ, умноженной на концентрацию калия в плазме); (2) интенсивностью реабсорбции калия в канальцах; (3) интенсивностью канальцевой секреции калия. В норме интенсивность фильтрации калия в клубочках составляет почти 756 мэкв/сут (СКФ 180 л/сут, умноженная на концентрацию калия в плазме, – 4,2 мэкв/л). Этот показатель отличается сравнительным постоянством благодаря механизмам саморегуляции СКФ и точной регуляции содержания калия в плазме. Однако сильное снижение СКФ при определенных заболеваниях почек может приводить к значительному накоплению калия в организме и гиперкалиемии.

На рис. 29–2 приведены сводные данные, отражающие участие разных отделов канальцевой системы нефрона в выделении калия. Около 65% калия, прошедшего через почечный фильтр, реабсорбируется в проксимальном канальце. Реабсорбция оставшихся 25–30% происходит в петле Генле, особенно в толстом восходящем отделе, где ионы K^+ путем котранспорта активно переносятся совместно с натрием и хлором, при этом в проксимальном канальце, как и в петле Генле, реабсорбируется относительно постоянное количество ионов. Изменения реабсорбции в этих сегментах, несомненно, способны повлиять на выделение, однако наиболее часто используемый способ изменения выделения калия почками связан с другими отделами нефрона.

Суточное изменение выделения калия чаще связано с процессом его секреции в просвет дистальных канальцев и собирательных трубочек. Наиболее важными для выделения калия являются главные клетки выходных отделов дистальных канальцев и собирательных трубочек. В этих сегментах канальцевой системы калий в зависимости от потребностей организма может либо секретироваться в просвет, либо реабсорбироваться. При нор-

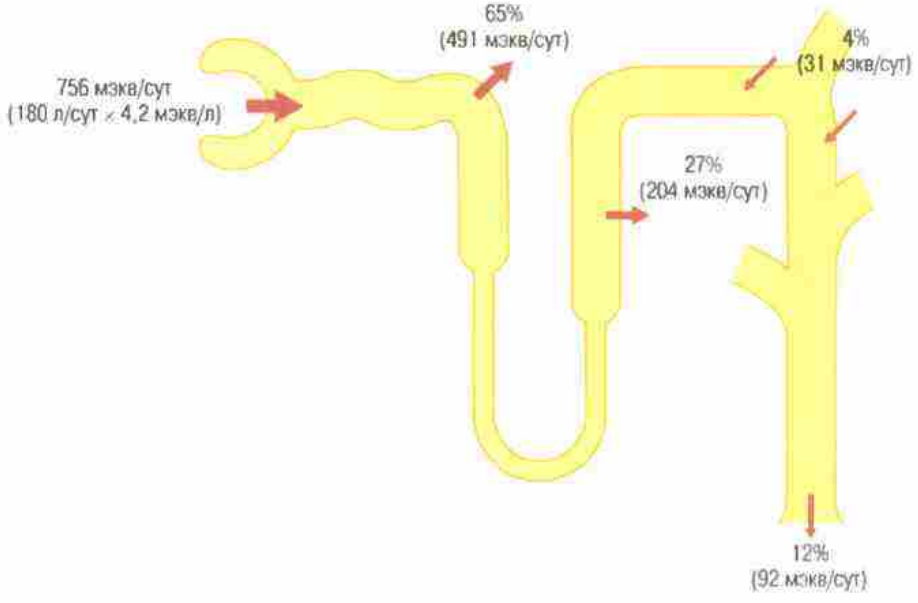


Рис. 29–2

Области канальцевой системы нефрона, где происходит реабсорбция и секреция калия. Калий реабсорбируется в проксимальном канальце и восходящем отделе петли Генле, благодаря чему лишь около 8% ионов K^+, прошедших через почечный фильтр, поступает в дистальный каналец. Секреция калия в области выходных отделов дистального канальца и собирательной трубочки увеличивает содержание калия в жидкости внутри просвета канальцев, в сумме составляя около 12% ионов K^+, прошедших через почечный фильтр. Значения в процентах указывают на величину реабсорбции или секреции калия в канальцевой системе нефрона. Количество калия, прошедшего через почечный фильтр, составляет 100%.

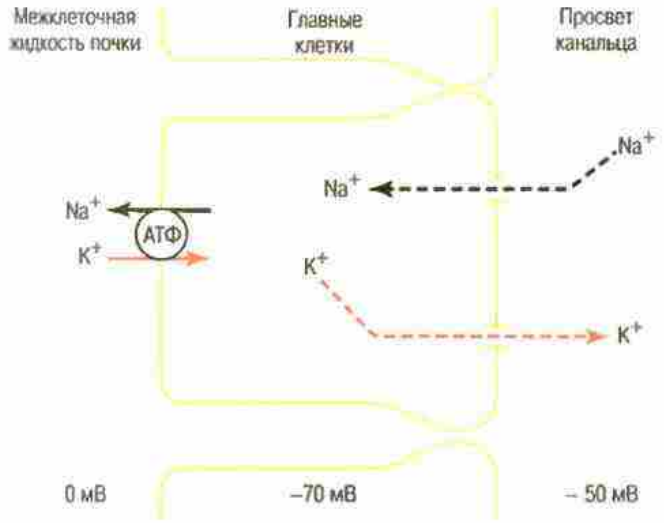


Рис. 29–3

Механизмы секреции калия и реабсорбции натрия главными клетками выходных отделов дистальных канальцев и собирательных трубочек

мальном уровне поступления, составляющем 100 мэкв/сут, почками должно выводиться около 92 мэкв/сут (оставшиеся 8 мэкв выделяются с калом). Около 1/3 общего количества калия (31 мэкв/сут) поступает в дистальный каналец и собирательную трубочку.

При высоком уровне поступления дополнительное выделение калия почти полностью происходит за счет секреции калия в данных отделах нефрона. Более того, при диете, обогащенной калием, интенсивность его выделения почками может превышать количество в первичной моче, демонстрируя таким образом наличие мощного механизма, обеспечивающего выделение калия с мочой.

Поступление калия в меньшем, чем в норме, количестве, интенсивность его секреции в дистальном канальце и собирательных трубочках уменьшается. При крайне низком поступлении калий в дистальных сегментах нефрона реабсорбируется, его выделение способно резко снизиться до величины, не превышающей 1% калия, попавшего в первичную мочу, и составлять менее 10 мэкв/сут. Поступление калия в меньшем количестве способно привести к развитию тяжелой гипокалиемии.

Таким образом, наиболее приемлемой для почек является регуляция выделения калия в выходном отделе дистального канальца и собирательных трубочках, где этот ион в зависимости от потребностей организма может быть выделен или реабсорбирован. Далее рассмотрим основные механизмы секреции калия, а также факторы, которые регулируют этот процесс.

Секреция калия главными клетками выходного отдела дистального канальца и собирательных трубочек

Клетки выходного отдела дистального канальца и собирательных трубочек, которые выделяют калий, называют *главными*, они составляют около 90% общего числа всех эпителиальных клеток. На рис. 29–3 приведены основные механизмы секреции калия главными клетками.

Секреция калия из плазмы в просвет канальцев протекает в два этапа. Процесс начинается с перемещения ионов с помощью Na^+/K^+-насоса, расположенного на базолатеральной мембране клеток; насос перемещает натрий из клетки в межклеточную жидкость, одновременно калий из межклеточной жидкости попадает внутрь клеток. На втором этапе происходит диффузия ионов K^+ из клеток в канальцевую жидкость. АТФ-аза Na^+/K^+-насоса создает внутри клетки высокую концентрацию калия, которая обеспечивает его диффузию в просвет канальцев. Апикальная мембрана главных клеток высокопроницаема для калия. Одной из причин такой высокой проницаемости является наличие в мембране особых калиевых каналов, благодаря которым происходит диффузия этих ионов.

Регуляция секреции калия главными клетками. Основными факторами, регулирующими секрецию калия главными клетками выходного отдела дистального канальца и собирательных трубочек, являются: (1) деятельность АТФ-азы Na^+/K^+-насоса; (2) электрохимический градиент, обеспечивающий секрецию калия из крови в просвет канальцев; (3) проницаемость апикальной мембраны главных клеток для калия. Эти составляющие, которые определяют секрецию ионов K^+, в свою очередь, регулируются с помощью механизмов, которые будут рассмотрены далее.

Вставочные клетки способны реабсорбировать калий при истощении его запасов в организме. При истощении запасов калия в организме его секреция в жидкость внутри просвета канальцев прекращается, в дистальных канальцах и собирательных трубочках происходит реабсорбция калия, чему способствуют *вставочные клетки*. Механизмы этой реабсорбции полностью не изучены, полагают, что одним из механизмов является деятельность *калий-водородной АТФ-азы*, расположенной на апикальной мембране. Этот переносчик реабсорбирует калий в обмен на протоны, которые выделяются в просвет канальцев, затем калий диффундирует через базолатеральную мембрану в кровь. Деятельность этой транспортной системы необходима для реабсорбции калия в условиях истощения его запасов, однако при нормальных условиях ее работа вносит незначительный вклад в регуляцию выделения этого иона почками.

Рис. 29–4

Влияние концентрации альдостерона в плазме (красная кривая) и концентрации калия во внеклеточной жидкости (черная кривая) на выделение калия с мочой. Оба фактора стимулируют секрецию калия главными клетками собирательных трубочек [Young D.B., Paulsen A.W. Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. Am J Physiol 244:F28, 1983]

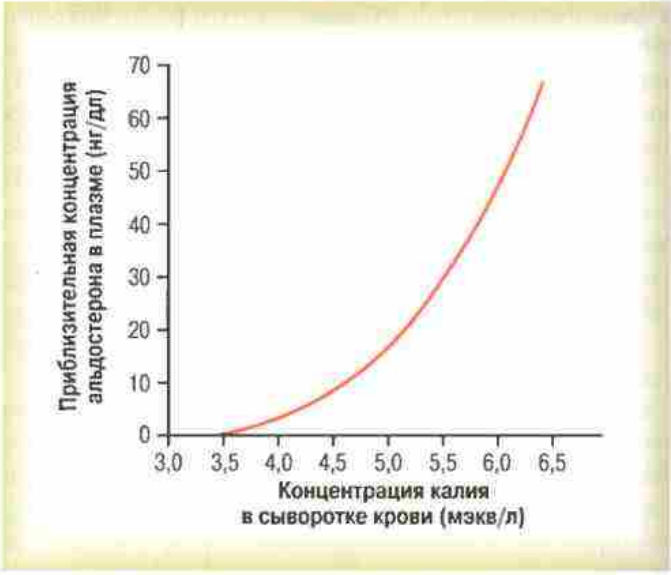


Рис. 29–5

Влияние концентрации калия во внеклеточной жидкости на концентрацию альдостерона в плазме. Отметим, что небольшое изменение концентрации калия приводит к значительным сдвигам концентрации альдостерона

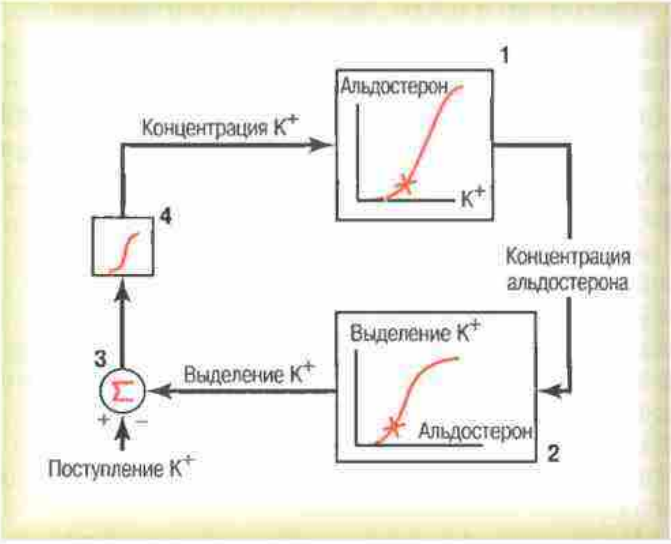


Рис. 29–6

Основной механизм обратной связи в регуляции концентрации калия во внеклеточной жидкости с помощью альдостерона

Факторы, определяющие регуляцию секреции ионов калия. Роль концентрации калия в плазме, альдостерона, объема жидкости, проходящей по канальцевой системе, и концентрации ионов водорода

Поскольку регуляция выделения калия в норме зависит в основном от изменений секреции в главных клетках выходных отделов дистальных канальцев и собирательных трубочек, обсудим основные причины, которые влияют на секрецию в этих клетках. Наиболее важными факторами, которые *стимулируют* секрецию калия главными клетками, являются: (1) высокая концентрация калия во внеклеточной жидкости; (2) увеличение содержания альдостерона; (3) увеличение объемной скорости жидкости в канальцах.

Тормозит секрецию калия один фактор — высокая концентрация ионов водорода (при ацидозе).

Повышенная концентрация калия во внеклеточной жидкости стимулирует его секрецию. Интенсивность секреции ионов K^+ в выходных отделах дистальных канальцев и собирательных трубочках (рис. 29–4) усиливается вследствие непосредственного повышения содержания ионов K^+ во внеклеточной жидкости. Усиление секреции становится особенно выраженным при концентрации калия во внеклеточной среде более 4,1 мэкв/л, что немного меньше, чем в норме. Следовательно, повышенный уровень калия в плазме является одним из наиболее важных факторов, благодаря которому происходит регуляция содержания калия во внеклеточной жидкости и увеличение его секреции в просвет канальца.

Существуют три механизма, обеспечивающих при увеличении уровня калия во внеклеточной жидкости усиление секреции в каналь-

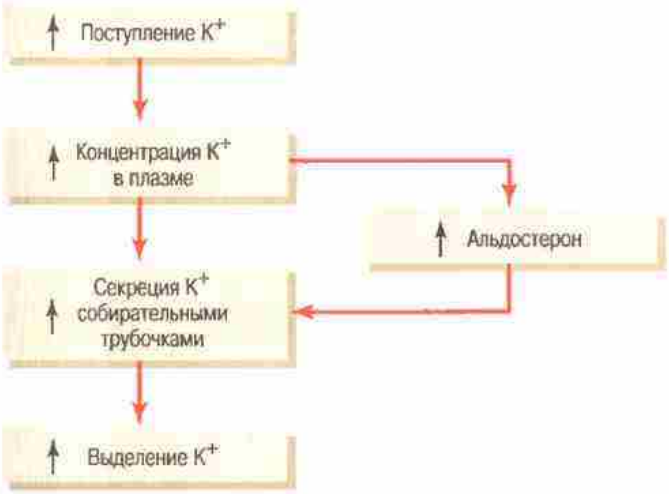


Рис. 29–7

Первичные механизмы, благодаря которым высокий уровень поступления калия усиливает его выделение с мочой. Отметим, что повышенная концентрация калия в плазме повышает его секрецию в собирательных трубочках как прямо, так и косвенно, благодаря увеличению концентрации альдостерона в плазме

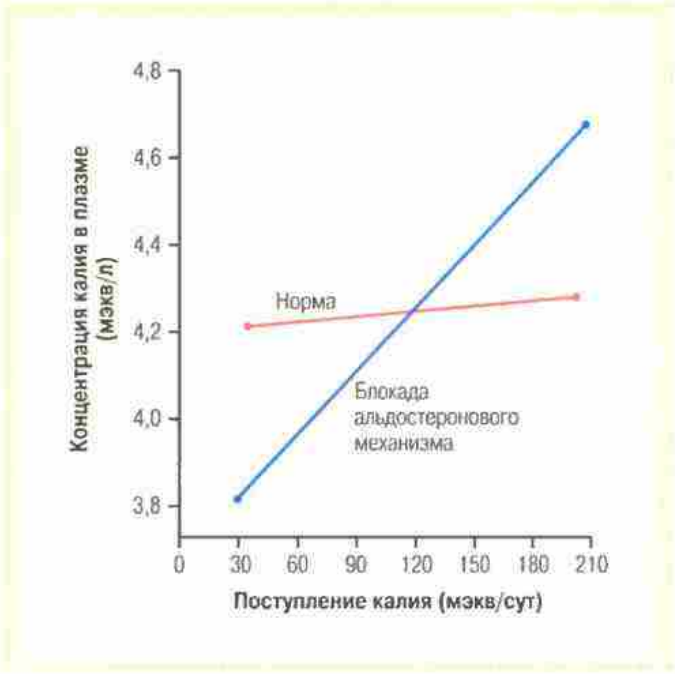


Рис. 29–8

Результат значительных изменений в поступлении калия на его концентрацию во внеклеточной жидкости у интактных животных (красная кривая) и после блокады обратной связи альдостеронового механизма (синяя кривая). Отметим, что после блокады альдостеронового механизма регуляция концентрации калия была существенно нарушена (предоставлено David B. Young)

цах: (1) усиление работы АТФ-азы Na^+/K^+-насоса увеличивает перенос калия через базолатеральную мембрану. В свою очередь, концентрация калия внутри клетки возрастает, способствуя диффузии иона через апикальную мембрану в просвет канальца; (2) увеличение электрохимического градиента для калия, направленного из почечной паренхимы внутрь эпителиальных клеток, снижает обратную утечку иона через базолатеральную мембрану эпителиоцитов; (3) усиление секреции альдостерона корой надпочечников способствует дальнейшему увеличению секреции калия (этот вопрос обсуждается далее).

Альдостерон стимулирует секрецию калия. В главе 27 изложено, как альдостерон усиливает активную реабсорбцию ионов Na^+ главными клетками выходного отдела дистальных канальцев и собирательных трубочек. Влияние альдостерона связано с деятельностью АТФ-азы Na^+/K^+-насоса, который перемещает через базолатеральную мембрану ионы Na^+, способствуя их реабсорбции в плазму, при этом одновременно транспортирует калий в клетку. Таким образом, альдостерон также обладает способностью оказывать выраженное воздействие на секрецию калия главными клетками.

Кроме того, альдостерон увеличивает проницаемость апикальной мембраны этих клеток для калия, благодаря чему, как показано на рис. 29–4, влияние альдостерона на канальцевую систему нефрона возрастает.

Высокая концентрация ионов калия во внеклеточной жидкости усиливает секрецию альдостерона. В системах, где регуляция осуществляется с помощью механизма отрицательной обратной связи, регулируемый показатель обычно оказывает влияние на управляющее звено. В системе альдостерон–ионы калия секреция альдостерона надпочечниками в основном зависит от содержания калия во внеклеточной жидкости. На рис. 29–5 видно, что увеличение содержания этого иона в плазме примерно на 3 мэкв/л способно увеличить концентрацию альдостерона почти в 10 раз, что по сравнению с нормой составит около 60 нг/дл.

Влияние концентрации ионов K^+ на усиление секреции альдостерона является, как показано на рис. 29–6, частью эффективной системы с обратной связью, которая регулирует выделение калия. В этой системе увеличение концентрации калия в плазме стимулирует секрецию альдостерона, увеличивая его содержание в крови (блок 1). Повышенный уровень этого гормона в крови усиливает выделение калия почками (блок 2). Выделение калия уменьшает его концентрацию во внеклеточной жидкости (блоки 3 и 4). Таким образом, механизм обратной связи действует совместно с эффектом повышения концентрации калия во внеклеточной жидкости, чтобы при увеличении поступления данного иона в организм увеличивать его выделение (рис. 29–7).

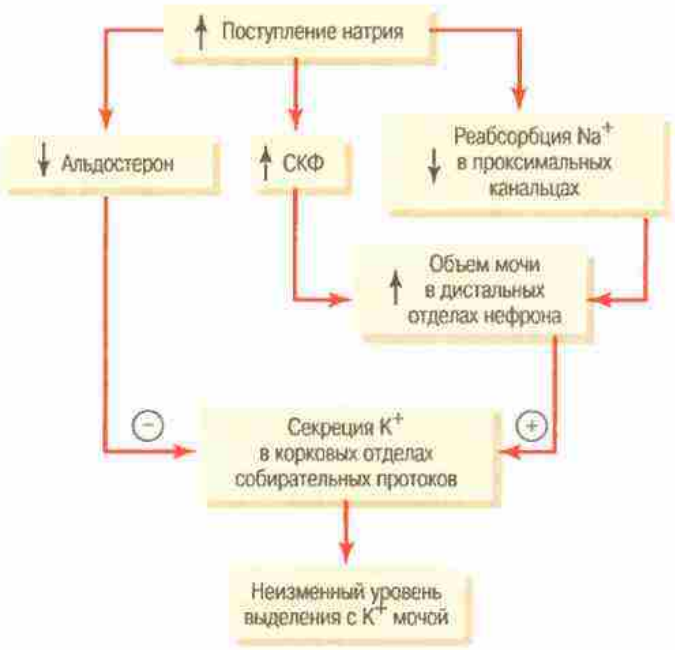


Рис. 29–9

Результат повышения поступления натрия на выделение калия почками. Отметим, что диета с высоким содержанием ионов Na^+ снижает концентрацию альдостерона в плазме и ведет к уменьшению секреции калия в собирательных трубочках. В то же время диета с высоким содержанием натрия увеличивает объем мочи, поступающей к области корковых отделов собирательных протоков, что способствует увеличению содержания калия в моче. Противоположные эффекты, связанные с высоким поступлением натрия, нейтрализуют друг друга, оказывая на выделение калия лишь небольшое влияние

Блокада альдостеронового механизма с обратной связью существенным образом нарушает регуляцию содержания калия. Прекращение секреции альдостерона, что происходит при болезни Аддисона, нарушает секрецию калия в мочу, вследствие этого его концентрация во внеклеточной жидкости повышается до опасного для жизни уровня. И наоборот, при избытке альдостерона (первичный альдостеронизм) секреция калия становится существенно повышенной, приводя к потере этого иона почками и гипокалиемии.

Роль альдостеронового механизма в регуляции содержания калия, выраженная количественно, представлена на рис. 29–8. В этом эксперименте на собаках поступление калия превышало норму почти в 7 раз, опыты выполняли: (1) у интактных животных; (2) после блокирования альдостеронового механизма, использующего обратную связь. Блокада выражалась в удалении надпочечника и создании благодаря инфузии постоянной концентрации альдостерона в плазме.

Отметим, что в норме семикратное увеличение поступления калия в организм сопровождалось лишь легким повышением концентрации калия с 4,2 до 4,3 мэкв/л. Таким образом, нормальное функционирование альдостероновой системы, использующей обратную связь, обеспечивает точную регуляцию содержания калия в организме, несмотря на значительное возрастание поступления данного иона.

При блокаде этой системы такое же увеличение поступления калия приводило к значительно большему возрастанию концентрации с 3,8 до почти 4,7 мэкв/л. Таким образом, регуляция содержания калия существенно нарушается при блокаде альдостероновой системы. Подобные расстройства регуляции концентрации калия наблюдаются у больных с нарушением деятельности альдостероновой системы, например при первичном альдостеронизме (слишком много альдостерона) или болезни Аддисона (концентрация гормона слишком мала).

Увеличение объема жидкости в просвете дистальных канальцев усиливает секрецию калия. Повышение объема жидкости, проходящей по дистальным канальцам, стимулирует секрецию калия из-за увеличения объема жидких сред в связи с высоким поступлением натрия или использованием мочегонных средств. Уменьшение объема жидкости внутри просвета дистальных канальцев, напротив, ведет к снижению канальцевой секреции данного иона.

Механизм, благодаря которому повышение объемной скорости жидкости в канальцах вызывает увеличение секреции данного иона, объясняется следующим образом: выделение калия в просвет канальца увеличивает его концентрацию в просвете, уменьшая таким образом движущую силу диффузии ионов K^+ через апикальную мембрану. Большой приток жидкости непрерывно переносит выделившиеся в просвет ионы K^+ к более дистальным отделам канальцевой системы, таким образом концентрация калия в жидкости внутри просвета канальцев снижается до минимума. Благодаря этому механизму процесс секреции калия в просвет канальца усиливается при повышении объема мочи, проходящей по канальцевой системе.

Большой объем жидкости, проходящей по канальцам, играет особенно важную роль, сохраняя калий в организме при изменении поступления натрия. Например, при увеличении поступления натрия секреция альдостерона снижается, что само по себе уменьшает секрецию калия в просвет канальцев и выделение его с мочой. Тем не менее, увеличение объема протекающей по канальцам мочи в связи с возросшим приходом ионов Na^+ способствует увеличению секреции калия в канальцах (рис. 29–9). Следовательно, два эффекта, связанные с возрастанием поступления натрия в организм (снижение секреции альдостерона и увеличение объема мочи), нейтрализуют друг друга, в итоге оказывая незначительное влияние на выделе-

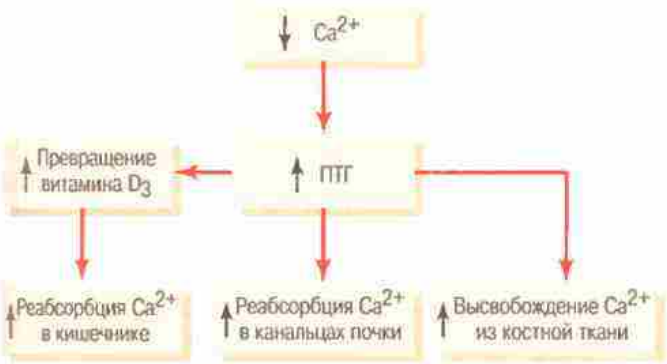


Рис. 29–10

Компенсаторные ответы на снижение ионов Ca^{2+} в плазме, вызванные паратиреоидным гормоном и витамином D

ние калия. Подобное происходит и при низком поступлении натрия в организм вследствие взаимно нейтрализующих эффектов в виде повышения уровня альдостерона и снижения объема жидкости в канальцах.

Острый ацидоз снижает секрецию калия. Резкое увеличение концентрации ионов водорода во внеклеточной жидкости (ацидоз) уменьшает секрецию калия, тогда как уменьшение содержания ионов водорода (алкалоз) увеличивает ее. Основной механизм, благодаря которому повышение концентрации протонов тормозит калиевую секрецию в канальцах, заключается в снижении активности АТФ-азы Na^+/K^+-насоса. В свою очередь, это ведет к снижению внутриклеточной концентрации калия и следующей за этим диффузии иона калия через апикальную мембрану в просвет канальца.

При ацидозе, который продолжается в течение нескольких дней, выделение калия с мочой возрастает. Механизм этого эффекта частично объясняется снижением реабсорбции NaCl и воды при хроническом ацидозе в проксимальных канальцах, что ведет к возрастанию объема жидкости в дистальных канальцах, обычно способствующего усилению секреция калия. Этот эффект превосходит по величине тормозящее влияние ионов водорода на деятельность АТФ-азы Na^+/K^+-насоса. *Таким образом, хронический ацидоз приводит к потерям калия с мочой, тогда как острый ацидоз сопровождается уменьшением секреции калия в канальцах.*

Регуляция выделения кальция и его содержания во внеклеточной жидкости

Механизмы регуляции концентрации ионов Ca^{2+} подробно обсуждаются в разделе эндокринной регуляции (см. главу 79), где рассматривается действие гормонов паратиреоидина и кальцитонина, поэтому в этой главе лишь кратко изложим данный вопрос.

Содержание ионов Ca^{2+} во внеклеточной жидкости составляет в норме 2,4 мэкв/л и благодаря жесткой системе регуляции меняется в незначительных пределах. При низком уровне кальция в плазме, называемом *гипокалиемией*, возбудимость нейронов и клеток скелетных мышц значительно увеличивается, в тяжелых случаях приводя к *гипокальциемической тетании*, которая характеризуется спастическими сокращениями скелетных мышц. *Гиперкальциемия* (повышение концентрации кальция) снижает возбудимость нервной и мышечной тканей и может привести к сердечной аритмии.

Около 50% общего кальция в плазме (5 мэкв/л) находится в виде ионов, способных оказывать воздействие на мембраны клеток. Оставшаяся часть либо связана с белками плазмы (около 40%), либо формирует комплексные соединения с анионами, например фосфат и цитрат кальция (около 10%).

Изменения концентрации ионов водорода в плазме могут повлиять на степень связывания кальция с белками плазмы. При ацидозе сродство кальция к белкам плазмы уменьшается. И наоборот, при алкалозе кальций в большем количестве связывается с белками плазмы, поэтому больные *с алкалозом более подвержены гипокальциемической тетании.*

Как и для других веществ, поступление кальция в организм в течение продолжительного периода должно соответствовать его выделению из организма. В отличие от ионов натрия и хлора, кальций в основном выделяется из организма с фекалиями. При нормальном питании за сутки в организм поступает почти 1000 мг кальция и с испражнениями выделяется около 900 мг. При определенных условиях выделение с фекалиями может превысить всасывание, поскольку кальций способен также секретироваться в полость желудочно-кишечного тракта. Поэтому желудочно-кишечный тракт и механизмы, которые влияют на всасывание в кишечнике и секрецию, играют основную роль в гомеостазе кальция (см. главу 79).

Почти весь кальций в организме (99%) находится в костной ткани, во внеклеточной жидкости — только 1% и во внутриклеточной жидкости — 0,1%. Следовательно, костная ткань исполняет роль большого резервуара, в котором запасен и из которого высвобождается кальций при тенденции к снижению его концентрации во внеклеточной жидкости.

Одним из наиболее важных факторов, регулирующих поступление и выделение кальция костной тканью, является ПТГ. При снижении концентрации кальция во внеклеточной жидкости ниже нормы паращитовидные железы, ак-

Табл. 29–2

Факторы, влияющие на выделение кальция почками

↓ выделения кальция	↑ выделения кальция
↑ паратиреоидина	↓ паратиреоидина
↓ объема внеклеточной жидкости	↑ объема внеклеточной жидкости
↓ артериального давления	↑ артериального давления
↑ фосфатов в плазме	↓ фосфатов в плазме
Метаболический ацидоз	Метаболический алкалоз
Витамин D_3	

тивированные низким уровнем кальция, начинают выделять ПТГ. Этот гормон затем действует непосредственно на костную ткань, увеличивая резорбцию кальция из комплексных соединений, что сопровождается выделением большого количества ионов Ca^{2+} во внеклеточную жидкость, таким образом возвращая его содержание к норме. Достигнутое повышение концентрации кальция приводит к снижению секреции ПТГ, резорбция из костной ткани прекращается, а избыток кальция вновь откладывается в костях. Таким образом, постоянная регуляция концентрации ионов Ca^{2+} в большой степени определяется влиянием ПТГ на резорбцию костной ткани.

Костная ткань, тем не менее, не является неисчерпаемым источником кальция. Следовательно, долговременная регуляция должна предусматривать поддержание равновесия между поступлением кальция в организм и выделением его желудочно-кишечным трактом и почками. Наиболее важным фактором, регулирующим реабсорбцию в перечисленных областях, является ПТГ. *Таким образом, ПТГ регулирует концентрацию кальция в плазме благодаря трем его основным влияниям: (1) стимуляции резорбции костной ткани; (2) усилению активации витамина D, что приводит к увеличению реабсорбции кальция в кишечнике; (3) непосредственному увеличению реабсорбции в почечных канальцах* (рис. 29–10). Регуляции реабсорбции в кишечнике и обмен кальция в костной ткани рассмотрены в других разделах учебника, далее основное внимание будет уделено механизмам выделения кальция почками.

Регуляция выделения кальция почками

Поскольку кальций фильтруется в клубочках, реабсорбируется в канальцах, но не секретируется, формула выделения кальция будет выглядеть следующим образом:

Выделение кальция почками = Количество, прошедшее через почечный фильтр – – Количество, реабсорбированное в канальцах.

Лишь около 50% кальция находится в плазме в виде ионов, оставшаяся часть связана либо с белками, либо представлена различными комплексными соединениями, например в виде фосфатов. Следовательно, только 50% кальция, находящегося в плазме, способно пройти через почечный фильтр. В норме около 99% кальция, попавшего в первичную мочу, реабсорбируется в канальцах, и только 1% выделяется с мочой. Около 65% кальция реабсорбируется в проксимальном канальце, 25–30% — в петле Генле, 4–9% — в дистальном канальце и собирательной трубочке. В целом соотношения реабсорбции для кальция — почти такие же, как для натрия.

Как и для других ионов, регуляция выделения кальция почками зависит от потребностей организма. С увеличением поступления кальция возрастает и его выделение, несмотря на то, что основная масса выделяется с фекалиями. При недостатке кальция в организме его выделение с мочой уменьшается вследствие усиления реабсорбции в канальцах.

Одним из главных факторов регуляции реабсорбции в почечных канальцах является ПТГ. Высокий уровень этого гормона приводит к увеличению реабсорбции в толстом восходящем отделе петли Генле и дистальных канальцев и снижению концентрации кальция в моче. И наоборот, уменьшение секреции ПТГ усиливает выделение кальция с мочой, уменьшая реабсорбцию в петлях Генле и дистальных канальцах.

В проксимальном канальце реабсорбция кальция обычно совпадает с реабсорбцией ионов натрия и воды. Следовательно, при увеличении объема внеклеточной жидкости или повышении артериального давления, в обоих случаях приводящих к снижению реабсорбции этих веществ, наблюдается также уменьшение реабсорбции кальция и, как следствие, увеличение его выделения с мочой. И наоборот, при уменьшении объема внеклеточной жидкости или повышении артериального давления выделение кальция снижается вследствие усиленной реабсорбции в проксимальном канальце.

Другим фактором, который влияет на реабсорбцию кальция, является концентрация фосфатов в плазме. Увеличение содержания фосфатов стимулирует секрецию ПТГ, который усиливает реабсорбцию кальция в канальцах, уменьшая таким образом выделение с мочой. Противоположный эффект наблюдается при снижении концентрации фосфатов в плазме.

Реабсорбция кальция также усиливается при метаболическом ацидозе и тормозится при метаболическом алкалозе. Основное влияние на процесс реабсорбции кальция оказывают ионы водорода в дистальном канальце.

Сводные данные по известным факторам, способным влиять на выделение кальция в канальцах почки, представлены в табл. 29–2.

Регуляция выделения фосфатов почками

Выделение фосфатов почками в первую очередь регулируется канальцевой перегрузкой — механизмом, который можно объяснить следующим образом: значение максимального транспорта у почечных канальцев для реабсорбции фосфатов составляет в норме 0,1 ммоль/мин. Если в первичной моче фосфаты присутствуют в меньшем количестве, то практически *все они* реабсорбируются. Если количество фосфатов превышает значение максимального транспорта, выделяется их *избыток*. Следовательно, в норме фосфаты выделяются, когда их концентрация во внеклеточной жидкости превышает пороговое значение 0,8 ммоль/л, канальцевая нагрузка при этом составит 0,1 ммоль/мин при СКФ, принятой равной 125 мл/мин. Поскольку молочная и мясная пища содержат большое количество фосфатов, ее потребление сопровождается постоянным выделением фосфатов с мочой в концентрации, обычно превышающей 1 ммоль/л.

Изменения реабсорбции фосфатов в канальцах могут также повлиять на его выделение. Например, низкое содержание их в пище способно со временем увеличивать значение максимального транспорта для фосфатов, уменьшая таким образом их потерю с мочой.

ПТГ играет значительную роль в регуляции содержания фосфатов: (1) способствует резорбции костной ткани, увеличивая таким образом концентрацию фосфатов во внеклеточной жидкости; (2) снижает максимальный транспорт фосфатов в канальцах, вследствие этого их содержание в моче сильно увеличивается. *Таким образом, каждый раз при возрастании уровня ПТГ в плазме реабсорбция фосфатов в канальцах уменьшается, а выделение с мочой — увеличивается.* Подробное изложение взаимосвязи между фосфатами, уровнем ПТГ и кальция приводится в главе 79.

Регуляция содержания магния во внеклеточной жидкости и его выделения почками

Более половины магния, содержащегося в организме, находится в костной ткани. Оставшаяся часть в основном распределена внутри клеток, во внеклеточной жидкости содержится менее 1% этого иона. Несмотря на то, что концентрация магния в плазме составляет около 1,8 мэкв/л, более половины его связано с белками плазмы, поэтому содержание свободных ионов — лишь 0,8 мэкв/л.

Содержание магния в суточном рационе составляет около 250–300 мг, однако в организм через стенку желудочно-кишечного тракта поступает только половина этого количества. Для поддержания равновесия по этому иону почки должны выделять примерно половину всосавшегося в желудочно-кишечном тракте магния, что составит 125–150 мг/сут. В норме почки выделяют около 10–15% общего количества магния, прошедшего через почечный фильтр.

Выделение магния почками может значительно увеличиваться при его избытке и снижаться почти до нуля при истощении его запасов. Поскольку ион магния участвует во множестве биохимических процессов в организме, включая активизацию многих ферментов, его содержание необходимо тщательно регулировать.

Регуляция выделения магния осуществляется главным образом за счет изменения реабсорбции в канальцах. Проксимальные канальцы обычно реабсорбируют лишь около 25% ионов, прошедших через почечный фильтр. Главной областью для реабсорбции ионов Mg^{2+} является петля Генле (65%). В дистальном канальце и собирательной трубочке реабсорбируется небольшое количество ионов, составляя обычно менее 5% попавших в первичную мочу ионов.

Механизмы регуляции выделения магния до конца не изучены, однако известно, что его выделение усиливается при следующих нарушениях: (1) при высокой концентрации магния во внеклеточной жидкости; (2) при увеличении объема крови; (3) при повышении внеклеточной концентрации ионов Ca^{2+}.

Интеграция почечных механизмов для регуляции объема внеклеточной жидкости

Объем внеклеточной жидкости определяется равновесием между поступлением и выделением воды и соли. В большинстве случаев поступление жидкости и соли обусловлено индивидуальными привычками человека, а не физиологическими механизмами регуляции, поэтому основная нагрузка в регуляции объема внеклеточной жидкости обычно приходится на почки, которые обеспечивают выделение соли и воды соответственно их поступлению, поддерживая состояние гомеостаза.

При обсуждении регуляции объема внеклеточной жидкости принимаются во внимание факторы, регулирующие в ней содержание NaCl. Поскольку изменение содержания соли приводит к изменению объема, данный процесс

регулируется системой механизма жажды и антидиуретического гормона. При нормальной работе этой системы изменение содержания NaCl во внеклеточной жидкости соответствует изменениям содержания в ней воды, поэтому осмолярность и концентрация натрия во внеклеточной жидкости поддерживается на относительно постоянном уровне.

Выделение ионов натрия с мочой в точности соответствует их поступлению в организм

Важным общим гомеостатическим принципом регуляции выделения натрия или любого другого электролита является соответствие уровня выделения вещества его поступлению. Для поддержания жизнедеятельности необходимо в течение продолжительного времени с высокой точностью регулировать процесс выделения поступившего в организм натрия, поэтому несмотря на отклонения, вызывающие значительные изменения функционирования почек, равновесие между поступившим в организм натрием и его выделением с мочой обычно восстанавливается в течение нескольких суток.

Если нарушения функции почек незначительны, поддержание равновесия для натрия может достигаться в основном за счет внутрипочечных механизмов при минимальных уровнях изменений объема внеклеточной жидкости или других системных приспособительных реакций. При тяжелых нарушениях, когда возможности всех внутрипочечных механизмов исчерпаны, коррекция должна осуществляться с помощью системных приспособительных реакций, например изменений артериального давления, гормонального фона, тонуса симпатического отдела автономной нервной системы. Подобные меры с позиций гомеостаза являются чрезвычайно затратными, поскольку влияют на весь организм в целом, и в результате длительного использования способны оказывать повреждающее действие. Тем не менее, подобная компенсация необходима, поскольку дисбаланс между поступлением электролита и его выделением способен быстро приводить к накоплению или потере данного вещества и жидкости в течение нескольких суток, вызывая нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы. Таким образом, вмешательство системных приспособительных

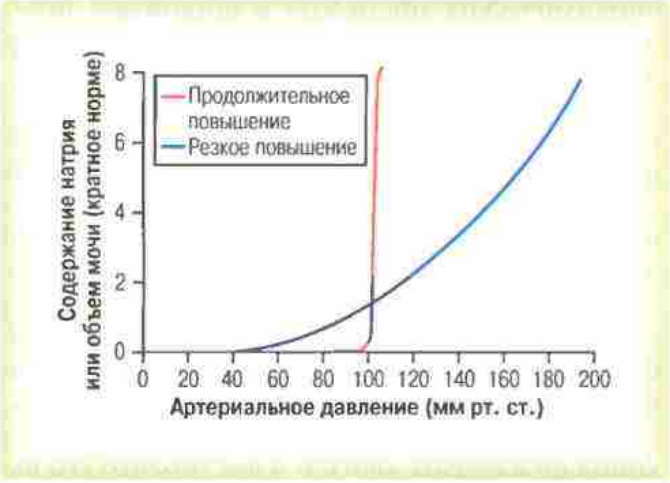


Рис. 29–11

Влияние резких и продолжительных изменений артериального давления на выделение мочи (прессорный натрийурез). Отметим, что стойкое увеличение артериального давления сопровождается значительно большим выделением натрия с мочой, чем при резких скачках давления

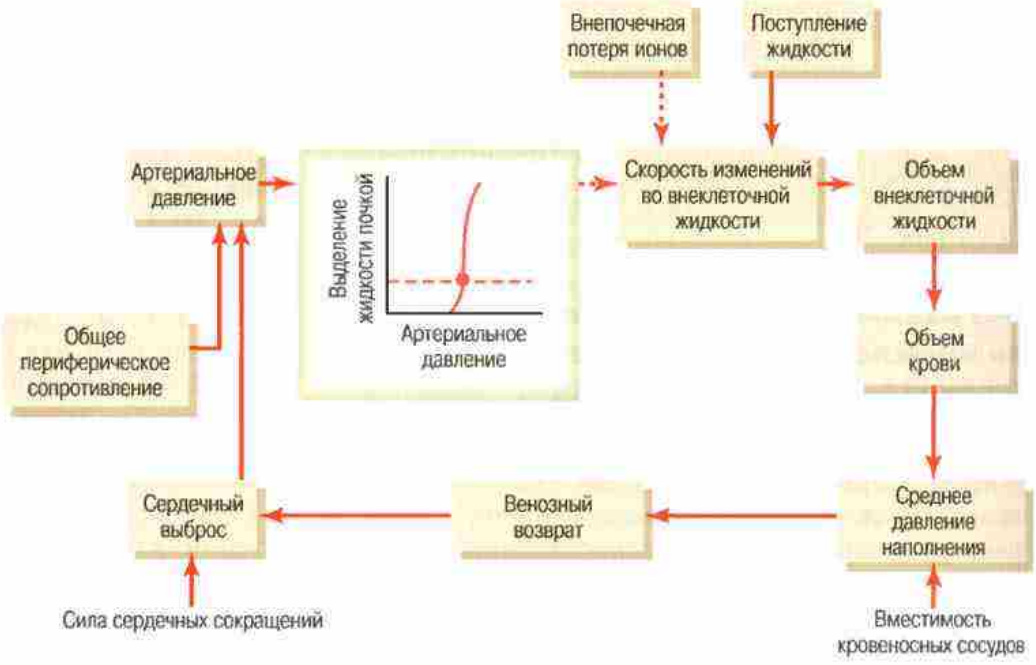


Рис. 29–12

Основной механизм обратной связи между почкой и жидкими средами организма, регулирующий объем крови, внеклеточной жидкости и артериальное давление. Сплошными линиями показаны положительные эффекты, пунктирными – отрицательные

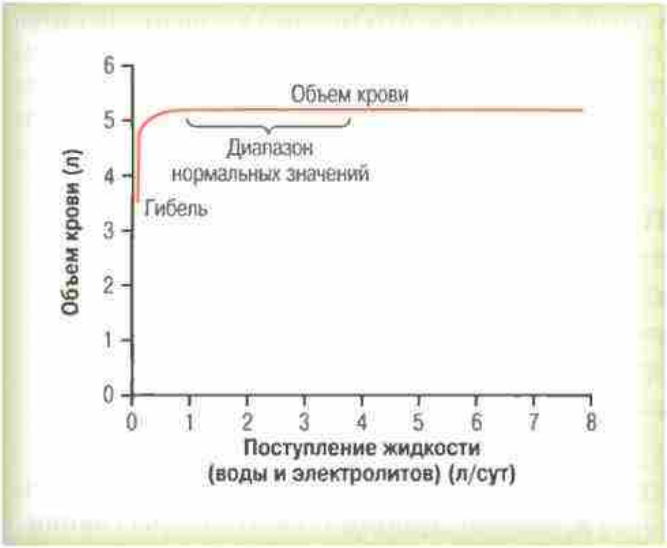


Рис. 29–13

Примерное соответствие суточного поступления жидкости объему крови в организме. Отметим, что при изменениях поступления жидкости в организм в нормальном диапазоне объем крови остается относительно постоянным

механизмов следует рассматривать в качестве необходимой меры, приводящей в соответствие поступление и выведение из организма электролитов и жидкости.

Выделение натрия регулируется изменением фильтрации в клубочках или изменением интенсивности реабсорбции в канальцах

Двумя переменными, влияющими на выделение натрия и воды, являются интенсивность фильтрации и реабсорбции, что выражено формулой:

Выделение = Фильтрация в клубочках –
– Канальцевая реабсорбция.

СКФ в норме составляет около 180 л/сут, канальцевая реабсорбция — 178,5 л/сут, выделение мочи — 1,5 л/сут. Таким образом, незначительные колебания СКФ или реабсорбции в канальцах могут значительно изменять выделительную функцию почек. Например, увеличение СКФ на 5% (до уровня 189 л/сут) должно повысить объем мочи до 9 л/сут. При отсутствии компенсации со стороны канальцев подобное должно быстро приводить к тяжелейшим изменениям объема жидких сред. Подобно этому небольшие сдвиги реабсорбции в канальцах при отсутствии приспособительной корректировки СКФ должны также провести к существенным изменениям объема мочи и выделения натрия почками. Реабсорбция в канальцах и СКФ регулируются, как правило, с высокой точностью, приводя выделение мочи в соответствие с поступлением воды и электролитов.

Даже при нарушениях СКФ или реабсорбции в канальцах изменения выделительной функции благодаря компенсаторным механизмам сводятся к минимуму. Если, например, вследствие выраженной вазодилатации происходит значительное увеличение СКФ, что встречается при использовании некоторых препаратов или при сильной гипертермии, доставка NaCl в канальцы увеличивается. Это, в свою очередь, активирует, по крайней мере, два внутрипочечных механизма компенсации: (1) механизм реабсорбции в канальцах большинства дополнительно попавших в первичную мочу ионов Na^+ и Cl^-, называемый *гломерулотубулярным равновесием*; (2) *механизм обратной связи, осуществляемый клетками плотного пятна*, который вследствие увеличения концентрации NaCl в просвете дистальных канальцев вызывает сужение просвета приносящей артериолы, обеспечивая возвращение величины СКФ к норме. Таким же образом частично компенсируются нарушения реабсорбции в проксимальном канальце или петле Генле с помощью тех же внутрипочечных механизмов обратной связи.

Поскольку ни один из перечисленных механизмов не в состоянии полностью восстановить доставку нормального количества NaCl к дистальным канальцам, изменения СКФ или канальцевой реабсорбции способны привести к значительным сдвигам в выделении натрия и воды с мочой. В этих случаях начинают действовать другие компенсирующие механизмы обратной связи, например изменения артериального давления или гормонального фона, которые в результате восстанавливают равновесие между выделением и поступлением натрия. Далее в этой главе мы рассмотрим содружественную работу этих систем, которые обеспечивают регуляцию содержания натрия, поддерживают баланс воды в организме и регулируют объем внеклеточной жидкости. Следует, однако, также иметь в виду, что эти механизмы обратной связи регулируют выделение натрия и воды почками, изменяя либо СКФ, либо канальцевую реабсорбцию.

Значение прессорных натрийуреза и диуреза в поддержании баланса натрия и воды в организме

Одними из основных и действенных механизмов регуляции объема крови и внеклеточной жидкости, а также поддержания равновесия для натрия и воды является влияние артериального давления на выделение натрия или воды из ор-

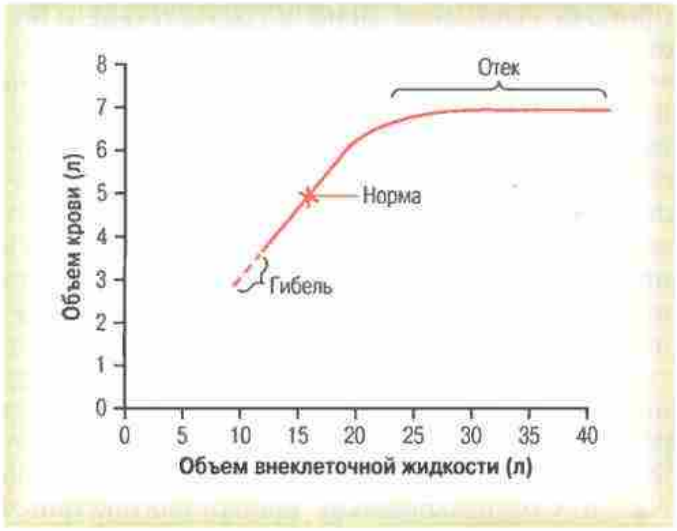


Рис. 29–14

Приблизительное соотношение между объемом внеклеточной жидкости и объемом крови. В нормальном диапазоне значений между этими объемами наблюдается почти линейная зависимость, при значительном повышении объема внеклеточной жидкости увеличение объема крови не происходит, а избыточная жидкость распределяется в межклеточном пространстве, приводя к развитию отеков

ганизма, называемые, соответственно, *прессорным натрийурезом* и *прессорным диурезом*. Эта обратная связь между почками и системой кровообращения также играет основную роль в долговременной регуляции артериального давления (см. главу 19).

При прессорном диурезе на фоне повышенного артериального давления возникает увеличение выделяемого объема мочи, а при прессорном натрийурезе на фоне повышенного давления возрастает выделение натрия с мочой. Поскольку прессорные диурез и натрийурез обычно тесно взаимосвязаны, в дальнейшем мы будем использовать один термин — *«прессорный натрийурез»*.

На рис. 29–11 показано влияние артериального давления на выведение натрия с мочой. Отметим, что резкое возрастание давления на 30–50 мм рт. ст. сопровождается увеличением содержания натрия в 2–3 раза. Этот эффект не зависит от изменений активности симпатического отдела автономной нервной системы или содержания различных гормонов, например ангиотензина II, АДГ или альдостерона, поскольку прессорный натрийурез можно получить на препарате изолированной почки, где не действуют перечисленные факторы регуляции. При хроническом повышении артериального давления прессорный натрийурез существенно усиливается, поскольку высокое давление после небольшой задержки подавляет выделение ренина почкой, вследствие этого снижается выработка ангиотензина II и альдостерона. Прежде уже обсуждалось, что низкий уровень ангиотензина II и альдостерона тормозят реабсорбцию натрия в канальцах, усиливая прямой эффект повышенного давления на увеличение выделения натрия и воды с мочой.

Прессорные натрийурез и диурез являются основными компонентами системы обратной связи, регулирующей объемы жидких сред и уровень артериального давления

Увеличение объема мочи, возникающее вследствие повышения артериального давления, является частью мощной системы регуляции с обратной связью, деятельность которой направлена на поддержание равновесия между поступлением и выделением жидкости (рис. 29–12). Здесь приведен механизм, уже обсуждавшийся в главе 19, благодаря которому происходит регуляция артериального давления. Объем внеклеточной жидкости, объем крови, сердечный выброс, артериальное давление и объем выделяемой мочи, регулируемые каждый в отдельности, являются частями единой системы, функционирующей на основе принципа обратной связи.

При изменениях поступления натрия и жидкости указанный механизм обратной связи способствует поддержанию баланса жидкости, сводит к минимуму изменения объема крови и внеклеточной жидкости, а также артериального давления.

1. Увеличение поступления жидкости (при условии, что ионы Na^+ сопровождают данный процесс), превышающее выделение мочи, временно вызывает накопление жидкости в организме.
2. До тех пор, пока поступление жидкости превышает выделение мочи, жидкость накапливается в плазме и межклеточном пространстве, вызывая увеличение объемов этих сред. Далее будет показано, что в действительности благодаря деятельности системы регуляции с обратной связью увеличение объемов незначительно.
3. Увеличение объема крови приводит к возрастанию среднего давления кровенаполнения.
4. Возрастание среднего давления кровенаполнения увеличивает градиент давления, обеспечивающего венозный возврат.
5. Увеличение венозного возврата повышает сердечный выброс.
6. Повышенный сердечный выброс увеличивает артериальное давление.
7. Высокое артериальное давление увеличивает выделение мочи за счет прессорного диуреза, который графически характеризуется высо-

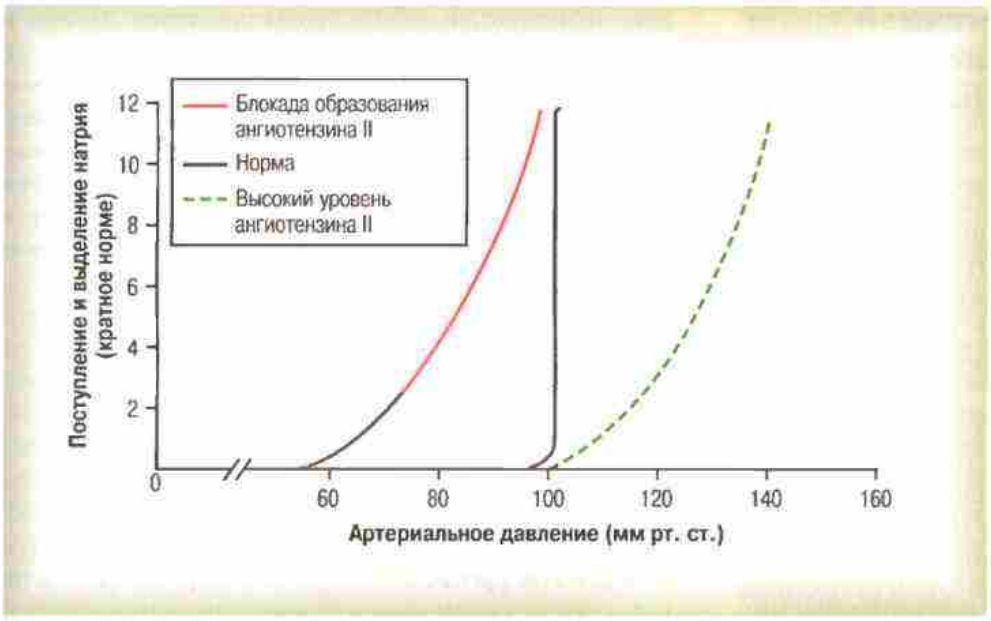


Рис. 29–15

Влияние чрезмерного образования ангиотензина II и блокады его образования на прессорный натрийурез. Отметим, что высокий уровень образования ангиотензина II делает кривую натрийуреза более пологой, а артериальное давление – высокочувствительным к изменениям поступления натрия. Блокада образования ангиотензина II смещает график прессорного натрийуреза в сторону более низких значений давления

кой крутизной нарастания: для увеличения выделения мочи в несколько раз требуется лишь небольшое увеличение артериального давления.

8. Повышенное выделение воды уравновешивается ее поступлением в организм, чем создается препятствие для дальнейшего накопления жидкости.

Таким образом, механизм регулирования объема жидких сред почками на основе обратной связи предотвращает продолжающееся накопление соли и воды вследствие их избыточного поступления. Пока почки функционируют нормально и механизм прессорного диуреза сохраняется, большие колебания поступления соли и воды сопровождаются лишь незначительными изменениями в объеме крови и межклеточной жидкости, сердечного выброса и артериального давления.

Противоположная цепь событий возникает при снижении поступления жидкости ниже нормы. В этом случае возникает тенденция к уменьшению объема крови и внеклеточной жидкости, а также к снижению артериального давления. Даже небольшое уменьшение давления вызывает значительное сокращение объема выделяемой мочи, позволяя таким образом поддерживать баланс жидкости в организме за счет минимальных изменений артериального давления, объема крови или внеклеточной жидкости. Способность этого механизма предотвращать изменения объема крови показана на рис. 29–13: несмотря на выраженные колебания суточного поступлении воды и электролитов, объем крови меняется незначительно. Исключение составляют особые случаи, когда поступление воды становится настолько низким, что данный механизм не в состоянии компенсировать ее естественную убыль, развивающуюся вследствие испарения и других неизбежных потерь.

Точность регуляции объема крови и внеклеточной жидкости

Внимательное изучение рис. 29–12 позволяет понять, почему, несмотря на значительные изменения в суточном поступлении жидкости, объем крови остается почти всегда постоянным. Причина заключается в следующем: (1) небольшое изменение объема крови оказывает выраженное влияние на сердечный выброс; (2) небольшое изменение сердечного выброса сильно изменяет артериальное давление; (3) незначительное изменение артериального давления оказывает сильное влияние на количество выделенной мочи. Перечисленные факторы в совокупности позволяют с помощью механизма обратной связи эффективно воздействовать на объем крови.

Те же механизмы регуляции действуют каждый раз, когда возникает уменьшение объема крови вследствие кровотечения. В таких случаях почки обеспечивают задержку жидкости, и вместе с этим происходят другие процессы, направленные на восстановление числа эритроцитов и восполнения белков плазмы. Если объем форменных элементов остается на низком уровне, что происходит, например, при недостатке эритропоэтина или других необходимых для формирования эритроцитов факторов, восстановление объема крови, несмотря на низкое значение гематокритного показателя, происходит за счет плазмы.

Распределение внеклеточной жидкости между сосудистой системой и межклеточным пространством

Регуляция объема крови и внеклеточной жидкости обычно осуществляется совместно (см. рис. 29–12). Поступившая жидкость первоначально попадает в кровь, затем быстро распределяется в межклеточном пространстве и плазме, в результате регуляция обоих объемов происходит одновременно.

Тем не менее, при некоторых обстоятельствах процесс распределения жидкости между внеклеточным пространством и кровью может существенно изменяться. *Главными факторами, способствующими накоплению жидкости в межклеточном пространстве, являются*: (1) *высокое гидростатическое давление в капиллярах*; (2) *низкое онкотическое давление плазмы*; (3) *повышенная проницаемость капилляров*; (4) *нарушение лимфооттока* (см. главу 25). При всех этих условиях в межклеточном пространстве распределяется необычно большой объем жидкости.

На рис. 29–14 отображено распределение жидкости между межклеточным пространством и сосудистой системой в норме и при развитии отеков. Избыток жидкости, в небольшом количестве поступившей в плазму или задержанной почками, увеличивает объем крови на 20–30%, остальная же ее часть переходит в межклеточное пространство. При повышении объема внеклеточной жидкости более чем на 30–50% почти весь дополнительный объем поступает в межклеточное пространство, в плазме же остается лишь небольшая часть. Так происходит после того, когда величина давления в межклеточной жидкости становится выше атмосферного. Податливость тканей в норме низкая, но вследствие отрицательного давления в тканях увеличивается, в результате большое количество жидкости беспрепятственно, не изменяя уровня гидростатического давления, поступает в межклеточное пространство. Другими словами: вследствие нарастания давления в межклеточной жидкости способность тканей противостоять развитию отеков теряется и ткани становятся более податливыми.

Таким образом, при нормальных условиях межклеточное пространство действует как резервуар для «сброса» избытка жидкости, объем которого иногда возрастает с 10 до 30 л, что и вызывает состояние отека. Факторы, способствующие его развитию, рассмотрены в главе 25. Важно отметить, что данный механизм играет роль своеобразного клапана, открытие которого препятствует переполнению кровеносного русла, таким образом защищая сердечно-сосудистую систему от опасной перегрузки, что может повлечь за собой развитие отека легких и сердечной недостаточности.

В итоге регуляция объема крови и межклеточной жидкости осуществляется одновременно. Количественное распределение жидкости между этими объемами зависит как от особенностей кровообращения и свойств межклеточного пространства, так и от динамики переноса жидкости через мембраны капилляров.

Нервные и гуморальные влияния увеличивают эффективность системы обратной связи, направленной на регуляцию почками объема жидких сред

В главе 27 обсуждались нервные и гуморальные механизмы, которые влияют на СКФ и реабсорбцию в канальцах, а следовательно, и выделение почками соли и воды. Влияние этих механизмов обычно согласуется с прессорными натрийурезом и диурезом, поэтому механизмы становятся более эффективными и сводят к минимуму изменения объемов крови, межклеточной жидкости и артериального давления, которые возникают в ответ на постоянно присутствующие стимулы. Тем не менее, нарушения функций почек, а также различных нервных и гуморальных факторов, которые оказывают влияние на деятельность почек, способны приводить к значительным изменениям уровня артериального давления и объемов жидких сред, что будет изложено далее.

Роль симпатического отдела автономной нервной системы в регуляции выделительной функции почек. Значение рефлексов с артериальных барорецепторов и механорецепторов, расположенных в областях с низким уровнем давления

Почки обильно иннервированы симпатическим отделом автономной нервной системы, поэтому изменение его активности способно оказывать существенное влияние на выделение воды и натрия, а при некоторых состояниях — и на регуляцию объема внеклеточной жидкости. Например, при уменьшении объема крови вследствие кровотечения происходит снижение давления в сосудах малого круга. Это способствует рефлекторной активации симпатического отдела автономной нервной системы и в итоге приводит к возбуждению почечных симпатических

нервов, снижающих выделение воды и натрия посредством: (1) сужения артериол почки, приводящих к уменьшению СКФ; (2) повышения реабсорбции соли и воды в канальцах; (3) активации выделения почкой ренина и повышения образования ангиотензина II и альдостерона, способствующих усилению канальцевой реабсорбции.

Таким образом, для снижения системного артериального давления достаточно уменьшить объем циркулирующей крови. Дальнейшая активация симпатического отдела автономной нервной системы происходит вследствие уменьшения растяжения стенок каротидного синуса и дуги аорты, где расположены барорецепторы. Все эти рефлексы играют важную роль в быстром восстановлении объема крови, например при острой кровопотере. Рефлекторное торможение симпатических нервов, иннервирующих почки, также может способствовать быстрому удалению из кровеносного русла избытка жидкости, поступившей в кровь в результате употребления пищи с высоким содержанием воды и соли.

Роль ангиотензина II в регуляции выделительной функции почек

Ангиотензин II является одним из факторов, оказывающих значительное влияние на выделение натрия. Между поступлением натрия и жидкости в организм и образованием ангиотензина II имеется обратная зависимость. Другими словами, при поступлении в организм избыточного количества натрия секреция ренина снижается, приводя к уменьшению образования ангиотензина II. Поскольку ангиотензин II существенно влияет на увеличение реабсорбции в канальцах (см. главу 27), снижение его уровня уменьшает в них реабсорбцию натрия и воды. В итоге увеличение объема внеклеточной жидкости и артериального давления, которые возникают при возросшем поступлении натрия, сводится к минимуму.

И наоборот, при поступлении небольшого количества натрия высокий уровень ангиотензина II вызывает задержку натрия и воды и противостоит падению артериального давления, возникающему при отсутствии подобного механизма, поэтому изменения активности ренин-ангиотензиновой системы значительно усиливают механизм прессорного натрийуреза, стабилизируя артериальное давление и объем жидких сред организма.

Роль ангиотензина II в увеличении эффективности прессорного натрийуреза. На рис. 29–15 показано влияние ангиотензина II на прессорный натрийурез. Отметим, что в норме, когда ангиотензин II участвует в регуляции натрийуреза в полном объеме, кривая прессорного диуреза отличается высокой крутизной. Таким образом, при увеличении поступления натрия в организм достаточно лишь небольшого изменения артериального давления, чтобы его выделение возросло.

При невозможности уменьшить уровень ангиотензина II в плазме в ответ на повышенное поступление натрия (кривая с высоким содержанием ангиотензина II) у некоторых больных с артериальной гипертонией, у которых нарушена способность почек к снижению секреции ренина, крутизна кривой натрийуреза отнюдь не так велика, поэтому у таких больных при увеличении поступления натрия для его выделения и поддержания натриевого баланса необходимо увеличить артериальное давление на существенно бóльшую величину. Например, в норме у большинства людей 10-кратное увеличение поступления натрия в организм вызывает возрастание давления лишь на несколько миллиметров ртутного столба, тогда как при невозможности уменьшить образование ангиотензина II в ответ на такое же избыточное поступление натрия происходит повышение давления на 50 мм рт. ст. Таким образом, невозможность подавлять образование ангиотензина II при избыточном поступлении натрия снижает кривую натрийуреза и делает артериальное давление высокочувствительным к потреблению соли (см. главу 19).

Для клиники имеет большое значение использование препаратов, блокирующих влияние ангиотензина II, поскольку они улучшают способность почек к выделению натрия и воды.

При блокаде образования ангиотензина II ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (см. рис. 29–15) или использования антагонистов к рецептору ангиотензина II кривая прессорного натрийуреза сдвигается в сторону низкого давления, что расширяет возможности почек выделять необходимое количество натрия на фоне более низкого артериального давления. Сдвиг кривой натрийуреза создает основу гипотензивной терапии у больных с гипертонией с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов к ангиотензину II.

Чрезмерное образование ангиотензина II не вызывает значительного увеличения объема внеклеточной жидкости, поскольку повышенное артериальное давление нейтрализует задержку натрия, вызванную ангиотензином II. Несмотря на то, что ангиотензин II является веществом, способным вызывать задержку натрия и воды в организме, колебания его концентрации в крови не сопровождаются значительными сдвигами объема крови или внеклеточной жидкости. При значительном увеличении уровня ангиотензина II в плазме, например при ренин-секретирующих опухолях почек, сначала проис-

ходит задержка натрия и воды почками, а также наблюдается небольшое увеличение объема внеклеточной жидкости. При возрастании артериального давления быстро увеличивается выделение воды и натрия почками, одновременно ангиотензин II приводит к задержке выделения натрия и воды. Баланс между поступлением и выделением натрия с мочой восстанавливается в результате повышения давления. И наоборот, использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокирующего образование ангиотензина II, вызывает потерю воды и натрия, однако данный эффект быстро компенсируется вследствие падения артериального давления, и процесс выделения натрия снова возвращается к норме.

Роль альдостерона в регуляции выделительной функции почек

Альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия, в особенности в корковом отделе собирательных трубочек. Повышенная реабсорбция натрия связана также с увеличением реабсорбции воды и секреции калия, поэтому совокупный эффект действия альдостерона заключается в сохранении почками натрия и воды, а также увеличении секреции ионов K^+ в мочу.

Функция альдостерона в регуляции баланса натрия тесно связана с тем же механизмом, что и у ангиотензина II. Другими словами, с уменьшением поступления натрия повышенный уровень ангиотензина II стимулирует секрецию альдостерона, что, в свою очередь, способствует уменьшению выделения ионов Na^+ с мочой и, следовательно, поддержанию натриевого баланса. И наоборот, при высоком поступлении натрия подавление образования альдостерона уменьшает реабсорбцию в канальцах, что позволяет почкам выделять значительное количество ионов Na^+. Таким образом, изменения образования альдостерона также содействуют механизму прессорного натрийуреза в поддержании баланса натрия при различном поступлении соли в организм.

При длительной гиперсекреции альдостерона почки «ускользают» из-под его влияния, вызывающего задержку натрия благодаря увеличению артериального давления. Несмотря на способность альдостерона оказывать значительное влияние на реабсорбцию натрия, при инфузии большого количества гормона или в результате его чрезмерного образования (например, при опухоли надпочечника — синдроме Кона) увеличение реабсорбции и уменьшение содержания натрия в моче носят временный характер. Спустя 1–3 сут в результате задержки натрия и воды объем внеклеточной жидкости возрастает на 10–15%, одновременно приводя к увеличению артериального давления. Когда артериальное давление достигнет достаточного уровня, почки «ускользают» из-под влияния альдостерона, задержка натрия и воды прекращается, количество выделенного натрия приходит в соответствие с его суточным поступлением, несмотря на постоянное присутствие в крови высокой концентрации альдостерона. Основными причинами такого «ускользания» являются прессорные натрийурез и диурез, которые возникают при увеличении артериального давления.

У больных с недостаточностью надпочечников и сопутствующим снижением секреции необходимого количества альдостерона (болезнь Аддисона) происходит повышенное выделение натрия и воды, объем внеклеточной жидкости снижается, наблюдается тенденция к понижению артериального давления. При полном отсутствии альдостерона снижение объема может стать выраженным, если ограничить поступление жидкости и соли с пищей, компенсирующих потери этих веществ с мочой.

Роль АДГ в регуляции выделения почками воды

АДГ позволяет почкам формировать небольшой объем концентрированной мочи, выделяя при этом необходимое количество соли (см. главу 28). Действие этого гормона особенно важно в условиях водной депривации, сопровождающейся значительным увеличением уровня АДГ в плазме, что, в свою очередь, увеличивает реабсорбцию воды почками, содействуя минимальным изменениям объема внеклеточной жидкости и артериального давления. Прекращение поступления воды в течение 24–48 ч приводит лишь к незначительному уменьшению объема внеклеточной жидкости и артериального давления. Тем не менее, если действие АДГ заблокировано препаратом-антагонистом, препятствующим реабсорбции воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках, такой же по продолжительности период водной депривации вызовет существенное падение перечисленных ранее показателей. И наоборот, при избыточном количестве внеклеточной жидкости *низкое содержание АДГ* уменьшает реабсорбцию воды почками, что способствует освобождению организма от избыточного объема жидкости.

Избыточная секреция АДГ обычно способствует лишь небольшому увеличению объема внеклеточной жидкости, в которой, однако, концентрация натрия резко снижена. Несмотря на то, что АДГ имеет значение в регуляции объема внеклеточной жидкости, чрезмерное количество этого гормона редко вызывает значительное увеличение артериального давления или объема внеклеточной жидкости.

Инфузия большого количества АДГ лабораторным животным первоначально вызывает задержку воды почками, которая сопровождается и увеличением объема внеклеточной жидкости на 10–15%. Поскольку в ответ на это повышение объема возрастает артериальное давление, бóльшая часть избытка жидкости выделяется благодаря механизму прессорного диуреза. Через несколько дней после начала продолжительной инфузии АДГ объем крови и внеклеточной жидкости повышается не более чем на 5–10%, а артериальное давление — менее чем на 10 мм рт. ст. Это также справедливо и для больных с *синдромом гиперсекреции АДГ*, при котором уровень гормона может возрастать в несколько раз.

Таким образом, повышение уровня АДГ не вызывает значительного увеличения объема жидких сред или артериального давления, хотя *его высокое содержание способствует значительному снижению внеклеточной концентрации ионов* Na^+. Причиной этого является повышенная реабсорбция воды, что приводит к разведению внеклеточной жидкости и уменьшению в ней концентрации натрия. В то же время из-за увеличения объема внеклеточной жидкости происходит и небольшое возрастание артериального давления, которое вследствие прессорного натрийуреза приводит к выведению натрия из внеклеточной жидкости в мочу.

У больных, потерявших способность выделять АДГ вследствие поражения супраоптического ядра, объем мочи может увеличиться по сравнению с нормой в 5–10 раз. Почти всегда потери жидкости для поддержания водного баланса компенсируются всасыванием достаточного количества воды в желудочно-кишечном тракте. Ограничение доступа к воде при отсутствии АДГ может привести к значительному снижению объема крови и артериального давления.

Роль предсердного натрийуретического пептида в регуляции выделительной функции почек

До сих пор мы в основном обсуждали роль натрия и гормонов, задерживающих жидкость в организме, но свой вклад в регуляцию объема внеклеточной жидкости способны вносить и другие натрийуретические гормоны. Наиболее важный из них — *предсердный натрийуретический пептид*, выделяемый миокардом предсердий. Стимулом для его выделения является перерастяжение предсердий вследствие увеличения объема крови. ПНП сразу после выделения попадает в кровь, немного увеличивая СКФ и снижая реабсорбцию натрия в собирательных протоках. Такие сочетанные эффекты ПНП ведут к увеличению выделения соли и воды почками, что способствует компенсации избытка жидкости в организме.

Изменение уровня ПНП при различных отклонениях, например при увеличении поступления натрия и воды, по-видимому, сводит колебания объема крови до минимума. Тем не менее, чрезмерная выработка или даже полное отсутствие ПНП не вызывают значительных изменений объема крови, т.к. подобные влияния легко преодолеваются вследствие прессорного натрийуреза. Например, инфузия большого количества ПНП вначале способствует увеличению выделения воды и соли, а также небольшому снижению объема крови. Менее чем через сутки действие гормона нейтрализуется вследствие небольшого падения артериального давления, происходит восстановление объема выделяемой мочи до нормальных значений, несмотря на присутствие ПНП в плазме.

Комплексные реакции на изменение поступления натрия

Роль других систем, в норме участвующих в регуляции выделения натрия и воды, может быть выявлена путем оценки гомеостатических реакций в ответ на возрастание поступления натрия с пищей. Как ранее уже обсуждалось, почки обладают удивительной способностью приспосабливать выделение соли и воды соответственно их поступлению, которое колеблется в пределах от 0,1 до 10 нормальных значений.

Большое поступление натрия подавляет деятельность антидиуретических систем и активирует работу натрийуретических систем. Поскольку поступление натрия возрастает, его выделение сначала немного запаздывает, что вызывает небольшое увеличение общего количества натрия в организме, которое приводит к небольшому возрастанию объема внеклеточной жидкости. Увеличение объема внеклеточной жидкости — запускающий фактор в активации механизмов, увеличивающих выделение натрия из организма.

1. *Активация рефлексов с рецепторов низкого давления* (рецепторов растяжения), расположенных в правом предсердии и сосудах легких. Импульсация от рецепторов растяжения поступает в ствол мозга, что в итоге снижает влияние симпатического отдела автономной нервной системы, способствующее увеличению реабсорбции натрия в канальцах. Этот механизм наиболее важен в первые часы после увеличения поступления воды и соли в организм.
2. *Небольшое возрастание артериального давления*, вызванное увеличением объема крови,

повышает выделение натрия благодаря прессорному натрийурезу.

3. *Подавление образования ангиотензина II*, вызванное высоким артериальным давлением и увеличением объема внеклеточной жидкости, устраняет усиление реабсорбции в канальцах, вызываемое ангиотензином II в норме. Снижение уровня ангиотензина II также уменьшает секрецию альдостерона, приводя таким образом к дальнейшему снижению реабсорбции натрия.
4. *Активация системы натрийуреза*, особенно ПНП, вносит вклад в дальнейшее усиление выделения натрия.

Таким образом, совместная активация систем натрийуреза и подавления механизмов, удерживающих воду и натрий в организме, при возрастании поступления натрия ведут к увеличению его выделения с мочой. При низком уровне потребления натрия наблюдается обратная картина.

Условия, которые приводят к значительному увеличению объема крови и внеклеточной жидкости

Несмотря на наличие мощных механизмов регуляции, которые обеспечивают поддержание объема крови и внеклеточной жидкости на достаточно постоянном уровне, существует патология, при которой могут возникать значительные изменения обоих объемов. Эта патология почти целиком основана на изменениях гемодинамики.

Увеличение объема крови и внеклеточной жидкости вследствие заболеваний сердца

При застойной сердечной недостаточности объем крови может возрастать на 15–20%, а внеклеточной жидкости — увеличиваться более чем на 200%. Понять причину таких изменений возможно, вновь обратившись к рис. 29–12. Первоначально сердечная недостаточность снижает сердечный выброс, за этим следует снижение артериального давления. Затем происходит активация многочисленных механизмов, деятельность которых направлена на задержку натрия в организме, в этом особенно велика роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и влияния симпатического отдела автономной нервной системы. Кроме того, снижение артериального давления само по себе является причиной уменьшения выделения натрия и воды почками, поэтому задержка жидкости — попытка восстановления нормальных значений артериального давления и сердечного выброса. В действительности, если сердечная недостаточность имеет слабовыраженный характер, при увеличении объема внеклеточной жидкости возрастание объема крови способно восстановить артериальное давление и сердечный выброс. При этом выделение натрия в количестве, соответствующем норме, поддерживает на должном уровне насосную функцию сердца. При выраженной патологии достичь такого уровня артериального давления, который обеспечит восстановление объема выделяемой мочи, не удается. В этом случае почки продолжают задерживать жидкость, возникает гемодинамический застой, который приводит к смерти вследствие отека легких.

При кардиомиопатии, заболеваниях клапанного аппарата и врожденных пороках важным приспособительным механизмом является увеличение объема крови, способствующего возврату сердечного выброса и артериального давления к величинам, достаточным для поддержания жизнедеятельности.

Увеличение объема крови вследствие возрастания емкости сосудистой системы

Любое состояние, при котором увеличивается емкость сосудистой системы, также будет причиной увеличения объема крови. Увеличение емкости сосудов вначале сопровождается снижением среднего давления наполнения (см. рис. 29–12), ведущего к снижению сердечного выброса и артериального давления. Падение давления вызывает задержку натрия и воды до тех пор, пока объем крови не возрастет настолько, что заполнит дополнительную емкость. Например, при беременности увеличивается емкость сосудов матки, плаценты и других гиперплазированных органов, в результате объем крови обычно возрастает на 15–25%. Аналогично у больных с варикозной болезнью в расширенных венах нижних конечностей может иногда скапливаться дополнительно до 1 л крови. В таких случаях почки задерживают воду и соли до тех пор, пока давление в кровеносной системе не возрастет до необходимого уровня, при котором почки будут способны поддерживать баланс жидкости в организме.

Состояния, при которых происходит значительное увеличение объема внеклеточной жидкости, а объем крови остается в норме

Существуют несколько состояний, при которых объем внеклеточной жидкости становится очень большим, а объем крови поддерживается на нормальном уровне или даже слегка уменьшается. Эти состояния обычно вызваны утечкой жидкости и белка в межклеточное пространство, что способствует некоторому снижению объема крови. Реакция почек на такие условия подобна ответам, возникающим после кровотечения: почки задерживают выделение соли и жидкости в по-

пытке возвратить объем крови к норме. Тем не менее, большая часть дополнительной жидкости переходит в межклеточное пространство, вызывая в дальнейшем развитие отеков.

Нефротический синдром. Потеря белков плазмы с мочой и задержка натрия почками

Общие механизмы, которые ведут к развитию внеклеточных отеков, рассмотрены в главе 25. В клинике одной из частых причин отеков является так называемый *нефротический синдром*. При этом состоянии вследствие высокой проницаемости мембран клубочков белки плазмы в большом количестве попадают в мочу. За сутки потери составляют от 30 до 50 г белка, при этом концентрация его в плазме падает, составляя иногда менее 1/3 нормы. В результате онкотическое давление плазмы снижается, фильтрация жидкости в капиллярах всех органов и тканей увеличивается, что, в свою очередь, вызывает отек и уменьшает объем плазмы.

Задержка натрия почками при нефротическом синдроме обусловлена многими механизмами, запуск которых происходит вследствие утечки белка и жидкости из плазмы в межклеточное пространство, включая активизацию различных систем задержки натрия (например, ренин-ангиотензин-альдостероновую) и, возможно, благодаря увеличению активности симпатического отдела автономной нервной системы. Почки продолжают удерживать натрий и воду, пока объем плазмы не восстановится до почти нормальной величины. Тем не менее, вследствие большой задержки натрия и воды в плазме усиливается разведение белков, способствуя еще большей утечке жидкости в ткани. В итоге происходит значительная задержка воды почками и развитие массивных отеков, которые исчезают лишь после назначения лечения, направленного на восстановление содержания белков в плазме.

Снижение синтеза белков плазмы и задержка натрия при циррозе печени

Подобная нефротическому синдрому динамика изменений наблюдается и при циррозе печени. Кроме того, при этой патологии наблюдается выраженное снижение концентрации белка в плазме, обусловленное гибелью гепатоцитов, в результате способность печени синтезировать белки уменьшается. Цирроз печени также сопровождается значительной пролиферацией фиброзной ткани в паренхиме, что оказывает существенное препятствие кровотоку через систему воротной вены. В свою очередь, это приводит к повышению гидростатического давления в печеночных капиллярах, что также способствует утечке жидкости и белков в брюшную полость, называемую *асцитом*. Как только жидкость и белок покинут сосудистое русло, со стороны почек возникнет ответная реакция, механизм развития которой подобен другим состояниям, возникающим при снижении объема плазмы. Другими словами, почки продолжают задерживать соли и воду в организме до тех пор, пока не будет восстановлены нормальные значения объема плазмы и артериального давления. В некоторых случаях при циррозе объем плазмы может даже превышать норму из-за увеличения емкости сосудистого русла: высокое давление в системе воротной вены вызывает растяжение сосудов, вследствие этого происходит увеличение их объема.

Литература

Antunes-Rodrigues J., de Castro M., Elias L.L. et al. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. Physiol Rev 84:169, 2004.

Cowley A.W. Jr. Long-term control of arterial pressure. Physiol Rev 72:231, 1992.

Fitzsimmons J.T. Physiology and pathophysiology of thirst and salt appetite. In Seldin D.W., Giebisch G. (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, p. 1153–1174.

Giebisch G.H. A trail of research on potassium. Kidney Int 62:1498, 2002.

Giebisch G., Hebert S.C., Wang W.H. New aspects of renal potassium transport. Pflugers Arch 446:289, 2003.

Granger J.P., Alexander B.T., Llinas M. Mechanisms of pressure natriuresis. Curr Hypertens Rep 4:15, 2002.

Guise T.A., Mundy G.R. Disorders of calcium metabolism. In Seldin D.W., Giebisch G. (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, p. 1811–1840.

Guyton A.C. Blood pressure control — special role of the kidneys and body fluids. Science 252:1813, 1991.

Hall J.E. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. J Am Soc Nephrol 10 (Suppl 12):258, 1999.

Hall J.E., Brands M.W. The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin D.W., Giebisch G. (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, p. 1009–1046.

Murer H., Hernando N., Forster I., Biber J. Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule. Annu Rev Physiol 65:531, 2003.

Rosa R., Epstein F.H. Extrarenal potassium metabolism. In: Seldin D.W., Giebisch G. (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, p. 1551–1574.

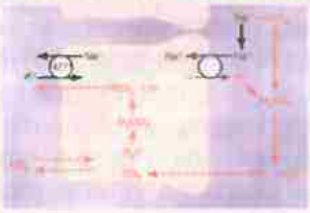
Suki W.N., Lederer E.D., Rouse D. Renal transport of calcium magnesium and phosphate. In: Brenner B.M. (ed): The Kidney, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, p. 520–574.

Warnock D.G. Renal genetic disorders related to K^+ and Mg^{2+} Annu Rev Physiol 64:845, 2002.

Young D.B. Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. Am J Physiol 255: F811, 1988.

Young D.B. Analysis of long-term potassium regulation. Endocr Rev 6:24, 1985.

Регуляция кислотно-щелочного равновесия



Механизмы регуляции содержания ионов водорода (H^+) в организме во многом сходны с поддержанием баланса других ионов. Например, для достижения гомеостаза необходимо соответствие между поступлением (образованием) ионов H^+ и выделением их из организма. Почкам принадлежит ведущая роль в выведении ионов H^+ из организма. Точная регуляция содержания ионов H^+ во внеклеточной жидкости заключается не только в выделении их почками. Кроме этого, в организме существует ряд многочисленных буферных механизмов, благодаря которым концентрация ионов H^+ в жидких средах поддерживается на нормальном уровне; в них вовлечены системы крови, органов дыхания и процессы, происходящие на уровне клетки.

В этой главе обсуждается роль различных факторов, которые вносят вклад в поддержание определенной концентрации ионов H^+. При этом особая роль отводится секреции и реабсорбции ионов H^+ в канальцах, а также образованию и выделению бикарбонатов (HCO_3^-) почками, поскольку эти вещества в основном определяют состояние кислотно-щелочного равновесия в жидких средах.

Концентрация ионов водорода регулируется с высокой точностью

Точная регуляция содержания ионов H^+ имеет большое значение, поскольку концентрация этих ионов оказывает влияние на деятельность почти всех ферментных систем в организме. В связи с этим изменение их содержания затрагивает практически все клетки и функции организма.

По сравнению с другими ионами концентрация ионов H^+ в жидких средах в норме поддерживается на низком уровне. Например, концентрация натрия во внеклеточной жидкости (142 мэкв/л) почти в 3,5 млн раз выше, чем содержание ионов H^+, для которых она составляет в среднем 0,00004 мэкв/л. Границы нормальных значений для ионов H^+ также составляет $1/10^6$ часть от диапазона колебаний ионов Na^+, поэтому для поддержания многочисленных клеточных функций необходимо регулировать содержание ионов H^+ с высокой точностью.

Кислоты и основания. Определения, значение

Ион водорода (протон) является составной частью молекулы водорода. Молекулы, способные диссоциировать с образованием ионов H^+, называют *кислотами*. Пример такого соединения — соляная кислота (HCl), которая диссоциирует в воде на ион водорода (H^+) и ион хлора (Cl^-). Подобная диссоциация происходит и у молекулы угольной кислоты (H_2CO_3), в результате образуются H^+ и ион бикарбоната (HCO_3^-).

Основаниями называют ионы или молекулы, которые способны связывать протон. Основанием, например, можно считать HCO_3^-, поскольку ион бикарбоната способен объединиться с ионом H^+, образуя H_2CO_3. По-

добно бикарбонатам ионы фосфата (HPO_4^{2-}) также являются основаниями: присоединяя протон, они образуют $H_2PO_4^-$. Белки в организме функционируют также в качестве оснований, поскольку несут в себе отрицательный заряд и легко связывают ионы H^+. Наиболее важными из них являются гемоглобин эритроцитов и внутриклеточные белки.

Термины *«основания»* и *«щелочи»* часто используют как синонимы. *Щелочью* является молекула, в состав которой входит один или несколько щелочных металлов — натрий, калий, литий и др., а также такое сильное основание, как, например, гидроксил-ион (OH^-). Часть этих молекул, представленная основанием, быстро реагирует с ионами H^+, связывая их в растворе, поэтому щелочи относят к типичным основаниям. Недостаток протонов в жидких средах называют *алкалозом,* а избыток — *ацидозом.*

Сильные и слабые кислоты и основания. Сильная кислота быстро диссоциирует, образуя раствор с высоким содержанием H^+. Примером является HCl. Слабые кислоты диссоциируют в меньшей степени, поэтому концентрация протонов в растворе не так велика, как, например, у H_2CO_3. Сильным основанием считается соединение, активно и быстро взаимодействующее с протонами, нейтрализуя их в растворе. Типичный пример — OH^-, который реагирует с H^+, образуя воду (H_2O). Типичное слабое основание — HCO_3^-, поскольку оно связывается с H^+ менее активно, чем OH^-. В регуляции кислотно-щелочного равновесия принимают участие в основном слабые кислоты и основания. Наиболее важными соединениями, которые далее рассмотрены подробно, являются угольная кислота и основание бикарбонат.

Концентрация ионов водорода и pH жидких сред организма в норме, при ацидозе и алкалозе. Как уже обсуждалось ранее, нормальное содержание ионов H^+ в плазме составляет около 0,00004 мэкв/л (40 нэкв/л). Диапазон отклонений от этого значения в норме не превышает 3–5 нэкв/л, однако в особых случаях она может снижаться до 10 нэкв/л и возрастать до 160 нэкв/л, не вызывая гибели организма.

Поскольку концентрация ионов H^+ в норме низка и большое количество цифр после запятой выглядит громоздко, концентрацию ионов H^+ в *эквивалентах на литр* принято выражать в логарифмическом виде, обозначая как pH:

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log[H^+].$$

Например, нормальное содержание $[H^+]$ — 40 нэкв/л (0,00000004 экв/л). Следовательно, значение pH в норме:

$$pH = -\log [0{,}00000004]$$
$$pH = 7{,}4.$$

Из формулы следует, что pH обратно пропорционально концентрации H^+. Следовательно, низкий уровень pH соответствует высокому содержанию протонов, а высокий — наоборот, свидетельствует о низком содержании ионов H^+.

Табл. 30–1

Концентрация ионов водорода и pH в различных биологических жидкостях

	Концентрация H^+ (мэкв/л)	pH
Внеклеточная жидкость		
артериальная кровь	$4{,}0 \times 10^{-5}$	7,40
венозная кровь	$4{,}5 \times 10^{-5}$	7,35
Межклеточная жидкость	$4{,}5 \times 10^{-5}$	7,35
Внутриклеточная жидкость	от 1×10^{-3} до 4×10^{-5}	от 6,0 до 7,4
Моча	от 3×10^{-2} до 1×10^{-5}	от 4,5 до 8,0
Желудочный сок	160	0,8

В норме pH артериальной крови равен 7,4, тогда как pH венозной крови и тканевой жидкости — почти 7,35, что происходит вследствие накопления дополнительного количества углекислоты (CO_2), выделяемой тканями, образующей H_2CO_3 (табл. 30–1). Поскольку pH артериальной крови в норме 7,4, то значения ниже этой величины считают *ацидозом,* а выше — *алкалозом.* Границы предельных значений, при которых человек может выжить в течение нескольких часов, составляют 6,8 и 8,0, соответственно.

Внутри клеток pH обычно немного ниже, чем в плазме, поскольку в результате обменных процессов образуются кислые продукты, в особенности H_2CO_3. pH внутри клеток в зависимости от их типа соответствует значениям от 6,0 до 7,4. Гипоксия тканей и слабый кровоток способны вызывать накопление кислот и снижать уровень pH в клетке.

pH мочи может меняться от 4,5 до 8,0 в зависимости от кислотно-щелочного состояния внеклеточной жидкости. Основная роль почек в коррекции нарушений содержания протонов в этой жидкости, осуществляемая путем выделения с различной интенсивностью кислот и оснований, будет рассмотрена далее. Примером жидкости с самым низким значением pH служит желудочный сок, вырабатываемый обкладочными (париетальными) клетками слизистой желудка (см. главу 64). Значение pH в этих клетках — почти в 4 млн раз выше, чем в плазме, и составляет 0,8.

Далее обсудим регуляцию содержания ионов H^+ во внеклеточной жидкости.

Механизмы, препятствующие изменению концентрации ионов водорода. Роль буферных систем, легких и почек

Существуют три основных системы, деятельность которых направлена на регуляцию содер-

жания ионов H^+ в жидких средах, препятствующих возникновению ацидоза или алкалоза: (1) *буферные системы жидких сред организма*, которые немедленно вступают в химическую реакцию с кислотой или щелочью, предотвращая изменения содержания ионов H^+; (2) система дыхания, *дыхательный центр* которой регулирует выведение CO_2 легкими (следовательно, H_2CO_3) из внеклеточной жидкости; (3) *почки*, которые способны выделять кислую или щелочную мочу, компенсируя таким образом состояние развившегося ацидоза или алкалоза.

При изменениях содержания протонов *буферные системы* за доли секунды вносят коррективы, сглаживая последствия подобных вмешательств. Буферные системы не выводят протоны и не увеличивают их содержания в организме, они связывают H^+ до тех пор, пока не восстановится кислотно-щелочное равновесие.

Второй «линией обороны» служит *дыхательная система*, которая за несколько минут способна вывести из организма CO_2, а следовательно, и H_2CO_3.

Первые две «линии обороны» предотвращают развитие значительных изменений в содержании ионов H^+, пока более медленные механизмы третьей системы — *выделительной* — не устранят избыточное содержание кислот или оснований. По сравнению с другими системами почки действуют медленнее (несколько часов или суток), но эффективность их деятельности в поддержании кислотно-щелочного равновесия является гораздо более высокой.

Буферизация ионов водорода в жидких средах организма

Буфером называют любое вещество, способное обратимо связываться с протонами. Общая схема буферных реакций имеет следующий вид:

$$\text{Буфер} + H^+ \rightleftharpoons H\ \text{Буфер}$$

В этом примере свободный протон связывается с буферным соединением, образуя слабую кислоту (H Буфер), где протон может оставаться в связанном виде или вновь диссоциировать. При увеличении концентрации ионов H^+ реакция сдвигается вправо, а при снижении — влево. Благодаря этому механизму изменения содержания ионов H^+ в жидких средах минимальны.

Значение буферных систем для организма можно понять, приняв во внимание, что, несмотря на образование в течение суток сравнительно высокого количества кислых продуктов, концентрация ионов H^+ в жидких средах остается на низком уровне. Например, с пищей или в результате обменных процессов в сутки образуется около 80 мэкв ионов H^+, тогда как их концентрация составляет лишь около 0,00004 мэкв/л. При отсутствии буферных систем образование в организме или всасывание в желудочно-кишечном тракте такого количества кислых продуктов должно приводить к значительным изменениям концентрации ионов H^+.

Механизм действия буферных систем в поддержании кислотно-щелочного равновесия может быть проиллюстрирован на примере самой мощной из них — бикарбонатной буферной системы.

Бикарбонатная буферная система

Бикарбонатная буферная система состоит из водного раствора, который содержит два компонента: (1) слабую кислоту H_2CO_3; (2) соль бикарбоната, например $NaHCO_3$.

H_2CO_3 образуется в организме с помощью реакции CO_2 с H_2O:

$$CO_2 + H_2O \overset{\text{карбоангидраза}}{\rightleftharpoons} H_2CO_3$$

Эта реакция без фермента *карбоангидразы* протекает медленно, сопровождаясь образованием незначительного количества H_2CO_3. Карбоангидраза в значительном количестве присутствует в стенке легочных альвеол, где происходит выделение CO_2, а также в эпителиальных клетках канальцев почки, где углекислота взаимодействует с водой, образуя H_2CO_3.

H_2CO_3 диссоциирует слабо, образуя небольшое количество ионов H^+ и HCO_3^-.

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

Второй компонент системы — ион бикарбоната — во внеклеточной жидкости встречается преимущественно в виде двууглекислого натрия ($NaHCO_3$). Он диссоциирует почти полностью, образуя HCO_3^- и Na^+:

$$NaHCO_3 \rightleftharpoons Na^+ + HCO_3^-$$

В целом бикарбонатная буферная система представляет собой следующее:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + \underbrace{HCO_3^-}_{+\ Na^+}$$

H_2CO_3 диссоциирует слабо, поэтому концентрация ионов H^+, высвобождающихся в раствор, чрезвычайно мала.

При добавлении к буферу сильной кислоты, например HCl, протоны, поступившие с кислотой ($HCl \rightarrow H^+ + Cl^-$), нейтрализуются HCO_3^-.

$$H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$$

В результате формируется больше H_2CO_3, что способствует увеличению образования CO_2 и H_2O. Согласно представленным реакциям, видно, что H^+ сильной кислоты HCl реагирует с HCO_3^-, образуя слабую кислоту H_2CO_3, которая распадается на углекислый газ и воду. Избыток CO_2 существенным образом стимулирует вентиляцию легких, способствуя высвобождению CO_2 из внеклеточной жидкости.

Реакции противоположного направления наблюдаются при добавлении к буферному раствору сильного основания, например едкого натра (NaOH):

$$NaOH + H_2CO_3 \rightarrow NaHCO_3^- + H_2O$$

В этом случае ион OH^- реагирует с H_2CO_3, способствуя дополнительному образованию HCO_3^-. Таким образом, слабое основание $NaHCO_3$ замещает сильное NaOH. Одновременно с этим происходит снижение концентрации H_2CO_3 в растворе (поскольку она реагирует с NaOH), что способствует реакции и синтезу новых молекул угольной кислоты из CO_2 с H_2O.

$$\begin{array}{ccccc} CO_2 + H_2O & \longrightarrow & H_2CO_3 & \longrightarrow & HCO_3^- + H^+ \\ & & + & & + \\ & & NaOH & & Na^+ \end{array}$$

В итоге намечается тенденция к снижению уровня CO_2 в плазме, что, в свою очередь, тормозит дыхательный центр и уменьшает выделение CO_2. Возникает повышение содержания ионов HCO_3^-, компенсируемое за счет выделения бикарбонатов почками.

Количественная оценка свойств бикарбонатной буферной системы

Все кислоты, включая H_2CO_3, в известной мере способны к диссоциации. Согласно закону сохранения вещества концентрация ионов H^+ и HCO_3^- пропорциональна содержанию H_2CO_3.

$$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

Концентрация любой кислоты относительно содержания ионов, на которые она диссоциирует, определяется *константой диссоциации* (K′):

$$K' = \frac{H^+ \times HCO_3^-}{H_2CO_3}. \quad (1)$$

Это уравнение свидетельствует о том, что в растворе угольной кислоты количество свободных ионов H^+ равно:

$$H^+ = K' \times \frac{H_2CO_3}{HCO_3^-}. \quad (2)$$

Концентрация H_2CO_3 в недиссоциированной форме в данном растворе не может быть измерена, поскольку угольная кислота быстро разлагается на CO_2 и H_2O или диссоциирует на ионы H^+ и HCO_3^-. Тем не менее, количество CO_2, растворенного в плазме, прямо пропорционально количеству недиссоциированных молекул H_2CO_3. Следовательно, уравнение 2 можно представить в следующем виде:

$$H^+ = K \times \frac{CO_2}{HCO_3^-}. \quad (3)$$

Константа диссоциации (K) для уравнения 3 составит лишь 1/400 константы диссоциации (K′) уравнения 2, поскольку соотношение между H_2CO_3 и CO_2 равно 1 : 400.

Уравнение 3 выражено в форме, отражающей общее количество CO_2 в растворе. Тем не менее, в большинстве клинических лабораторий измеряют не общее количество углекислоты в плазме, а напряжение (Pco_2). Между общим количеством углекислоты и Pco_2 существует линейная зависимость: она равна произведению Pco_2 на коэффициент растворимости. При физиологических условиях и нормальной температуре коэффициент растворимости для CO_2 равен 0,03 ммоль/мм рт. ст. Это означает, что на каждый миллиметр парциального давления, измеренного в плазме, приходится 0,03 ммоль H_2CO_3, поэтому уравнение 3 может быть преобразовано следующим образом:

$$H^+ = K \times \frac{(0{,}03 \times Pco_2)}{HCO_3^-}. \quad (4)$$

Уравнение Гендерсона–Хассельбаха. Как уже обсуждалось ранее, концентрацию ионов H^+ принято выражать не в абсолютных величинах, а в единицах pH. Напомним, что значение pH представляет собой значение –lg ионов H^+.

Аналогичным способом может быть выражена константа диссоциации:

$$pK = -\log K.$$

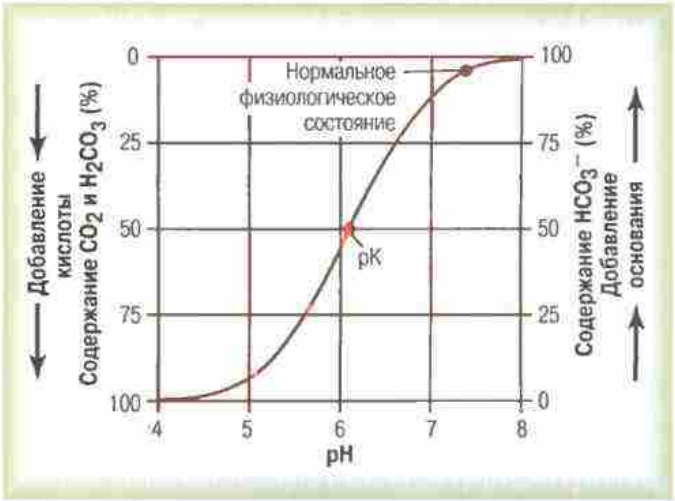


Рис. 30–1

Кривая титрования бикарбонатной буферной системы, отражающая pH внеклеточной жидкости при изменении процентного содержания HCO_3^- и CO_2 (или H_2CO_3) в растворе

Следовательно, концентрацию ионов H^+ в уравнении 4 можно выразить в единицах pH через отрицательный логарифм:

$$-\log H^+ = -\log pK - \log \frac{(0{,}03 \times Pco_2)}{HCO_3^-}. \quad (5)$$

Следовательно,

$$pH = pK - \log \frac{(0{,}03 \times Pco_2)}{HCO_3^-}. \quad (6)$$

Чтобы не производить вычисления с отрицательным логарифмом, можно изменить его знак, поменяв местами числитель и знаменатель дроби согласно правилам логарифмирования. В результате получим:

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{(0{,}03 \times Pco_2)}. \quad (7)$$

Для бикарбонатной буферной системы pK равно 6,1, и уравнение 7 может быть преобразовано следующим образом:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{HCO_3^-}{0{,}03 \times Pco_2}. \quad (8)$$

Уравнение 8 называют *уравнением Гендерсона–Хассельбаха.* С его помощью можно рассчитать pH раствора при условии, если известны значения молярной концентрации HCO_3^- и Pco_2. Из этого уравнения становится очевидным, что увеличение содержания HCO_3^- вызывает повышение pH, приводя к алкалозу. Увеличение Pco_2 снижает pH, смещая кислотно-щелочное равновесие в сторону ацидоза. Уравнение Гендерсона–Хассельбаха, дополнительно определяющее признаки нормального состояния pH и кислотно-щелочного равновесия во внеклеточной жидкости, позволяет понять механизмы физиологической регуляции содержания кислот и оснований во внеклеточной жидкости. Как будет рассмотрено далее, *концентрация бикарбонатов регулируется главным образом почками, тогда как Pco_2 во внеклеточной жидкости зависит от вентиляции легких.* Усиление легочной вентиляции способствует выведению CO_2 из плазмы, при снижении показателей вентиляции легких значение Pco_2 возрастает. Гомеостаз кислотно-щелочного состояния поддерживается согласованными действиями обеих систем: выделительной и дыхательной. Повреждение одного или обоих регулирующих механизмов приводит к нарушениям, вследствие которых содержание бикарбонатов или Pco_2 во внеклеточной жидкости изменяется.

Нарушения, смещающие кислотно-щелочное равновесие путем изменения содержания бикарбонатов во внеклеточной жидкости, называют *метаболическими,* поэтому ацидоз, вызванный таким изменением, носит название *метаболического ацидоза,* а алкалоз, первичной причиной которого является увеличение концентрации ионов бикарбоната, называют *метаболическим алкалозом.* При увеличении Pco_2 возникает *дыхательный ацидоз,* а при снижении — *дыхательный алкалоз.*

Кривая титрования бикарбонатной буферной системы. На рис. 30–1 показаны сдвиги pH во внеклеточной жидкости в ответ на изменения содержания HCO_3^- и CO_2 во внеклеточной жидкости. Когда концентрации двух этих компонентов равны, правая часть уравнения 8 становится логарифмом 1, который равен нулю, поэтому величина pH раствора такая же, как и pK (6,1) бикарбонатной буферной системы. При добавлении к ней основания часть растворенного CO_2 преобразуется в HCO_3^-, увеличивая значение соотношения HCO_3^- к CO_2 и, соответственно, pH, что становится очевидным из уравнения Гендерсона–Хассельбаха. Добавленная в раствор кислота связывается HCO_3^-, который затем преобразуется в растворенный CO_2, что уменьшает соотношение между HCO_3^- к CO_2 и pH внеклеточной жидкости.

Буферная емкость раствора определяется суммарной и относительной концентрацией компонентов буферной системы. Особенность расположения ряда точек, изображенных на кривой титрования рис. 30–1, является вполне объяснимой. Во-первых, при условии, когда доля каждого компонента буферного раствора (HCO_3^- и CO_2) составляет по 50%, pH и pK равны. Во-вторых, буферная система наиболее эффективно действует в центральной части кривой, где pH приближен к pK системы. Это означает, что изменения pH, возникающие в результате добавления к раствору кислот или оснований, в этом диапазоне значений наименьшие. Деятельность буферной системы остается эффективной при отклонениях значений pH в любую сторону в пределах 1, что расширяет границы деятельности буфера от 5,1 до 7,1 единиц. Вне указанных границ буферная емкость быстро снижается. Когда весь CO_2 преобразуется в HCO_3^- или, наоборот, когда весь HCO_3^- преобразуется в CO_2, система полностью теряет емкость.

Абсолютная концентрация компонентов буферной системы также является важным показателем, определяющим буферную емкость. При низкой концентрации компонентов буферной системы добавленные даже в небольшом количестве кислоты и щелочи приводят к значительным изменениям pH.

Бикарбонатная буферная система является наиболее важным внеклеточным буфером. Недооценка реальной силы этой буферной системы, кривая титрования которого изображена на рис. 30–1, возможна по двум причинам: во-первых, pH внеклеточной жидкости составляет около 7,4, тогда как pK бикарбонатной буферной системы — 6,1. Это означает, что содержание бикарбонатов в буферной системе примерно в 20 раз превышает содержание растворенного CO_2, поэтому система действует в более пологой части кривой, где буферная емкость незначительна. Во-вторых, содержание двух компонентов бикарбонатной буферной системы (CO_2 и HCO_3^-) невелико.

Несмотря на эти отрицательные характеристики, бикарбонатная буферная система во вне-

клеточной жидкости является наиболее мощной системой. Этот явный парадокс основан на том, что содержание двух ее компонентов (CO_2 и HCO_3^-) точно регулируется почками, выводящими или увеличивающими содержание бикарбонатов, а также дыхательной системой, регулирующей выделение CO_2 легкими.

Фосфатная буферная система

Значение фосфатной буферной системы для внеклеточной жидкости невелико, но эта система играет основную роль в поддержании кислотно-щелочного равновесия в просвете канальцев почки, а также внутриклеточной жидкости. Основными компонентами фосфатной буферной системы являются $H_2PO_4^-$ и HPO_4^{2-}. При добавлении к смеси указанных веществ сильной кислоты, например HCl, протоны связываются основанием HPO_4^{2-}, преобразуясь в $H_2PO_4^-$:

$$HCl + Na_2HPO_4 \rightarrow NaH_2PO_4 + NaCl$$

В результате этой реакции сильная кислота HCl замещается слабой NaH_2PO_4, поэтому pH снижается незначительно.

Добавление к буферной системе сильного основания, например NaOH, связывает ионы OH^- с помощью $H_2PO_4^-$, дополнительно образуя HPO_4^{2-} и H_2O:

$$NaOH + NaH_2PO_4 \rightarrow Na_2HPO_4 + H_2O$$

В этом случае сильное основание NaOH обменивается на более слабое NaH_2PO_4, увеличение pH при этом незначительно.

pK фосфатного буфера составляет 6,8, что близко к нормальному значению pH в жидких средах (7,4). Это позволяет системе действовать в пределах почти максимальной буферной емкости. Однако поскольку концентрация компонентов этой системы составляет лишь 8% по сравнению с бикарбонатами, ее буферная емкость во внеклеточной жидкости невелика и значительно уступает бикарбонатной буферной системе.

В отличие от внеклеточной жидкости *фосфатная буферная система играет особую роль в просвете почечных канальцев* по двум причинам: (1) содержание фосфатов в канальцах существенно возрастает, благодаря чему возрастает буферная емкость мочи; (2) pH мочи в канальцах обычно ниже, чем во внеклеточной жидкости, таким образом рабочий диапазон фосфатной системы приближен к значению pK (6,8).

Фосфатная буферная система также имеет большое значение для поддержания кислотно-щелочного равновесия внутри клетки, поскольку концентрация фосфатов во внутриклеточной жидкости во много раз больше, чем вне клетки. pH внутри клетки ниже, чем во внеклеточной жидкости, и близка по значению к pK для фосфатной буферной системы.

Внутриклеточные буферные системы и роль белков

Белки вследствие высокого содержания во внутриклеточной жидкости являются наиболее важными компонентами внутриклеточных буферных систем.

Несмотря на то, что pH в клетках немного ниже, чем снаружи, его величина внутри клеток изменяется в соответствии с колебаниями во внеклеточной жидкости. Протоны и бикарбонаты медленно и в небольшом количестве диффундируют через клеточную мембрану, поэтому для восстановления равновесия обычно требуется несколько часов. Исключение составляют лишь эритроциты, в которых равновесие восстанавливается очень быстро. CO_2, тем не менее, способен к быстрой диффузии через мембрану. *Диффузия компонентов бикарбонатной буферной системы изменяет pH внутри клеток в соответствии с колебаниями во внеклеточной жидкости.* По этой причине внутриклеточные буферные системы препятствуют изменению pH во внеклеточной жидкости, хотя для достижения максимального результата может потребоваться несколько часов.

В эритроцитах главным является гемоглобиновый буфер (Hb), действующий следующим образом:

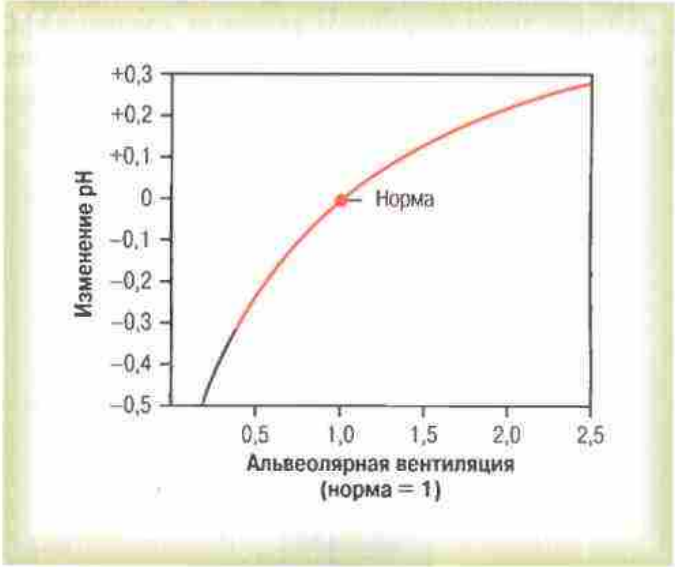


Рис. 30–2

Изменения pH внеклеточной жидкости, вызванное повышением и/или уменьшением параметров альвеолярной вентиляции, кратных ее нормальному значению

$$H^+ + Hb \rightleftharpoons HHb$$

Приблизительно 60–70% всей буферной емкости жидких сред организма сосредоточено в клетках и обеспечивается за счет внутриклеточных белков. Тем не менее, низкая скорость переноса ионов H^+ и HCO_3^- через мембрану клеток, за исключением эритроцитов, часто является причиной того, что коррекция нарушений кислотно-щелочного равновесия во внеклеточной жидкости порой запаздывает.

В дополнение к высокой концентрации белков в клетках другим фактором, увеличивающим буферную емкость, является значение pK белков, близкое к 7,4.

Изогидрическое правило: в растворе, содержащем несколько буферных систем, поддерживается одна и та же концентрация ионов водорода

Ранее мы исследовали индивидуальные свойства каждой из буферных систем в отдельности, без учета их взаимодействий с другими. Тем не менее, все они работают слаженно, поскольку уровень содержания ионов H^+ во всех жидких средах одинаков. Но каждый раз, когда возникает изменение концентрации протонов во внеклеточной жидкости, этому препятствуют все буферные системы. Это явление называют *изогидрическим правилом*, которое выражается следующим уравнением:

$$H^+ = K_1 \times \frac{HA_1}{A_1} = K_2 \times \frac{HA_2}{A_2} = K_3 \times \frac{HA_3}{A_3},$$

где K_1, K_2, K_3 — константы диссоциации трех соответствующих кислот, HA_1, HA_2, HA_3 и A_1, A_2, A_3 — концентрация свободных анионов, которые составляют основания трех буферных систем.

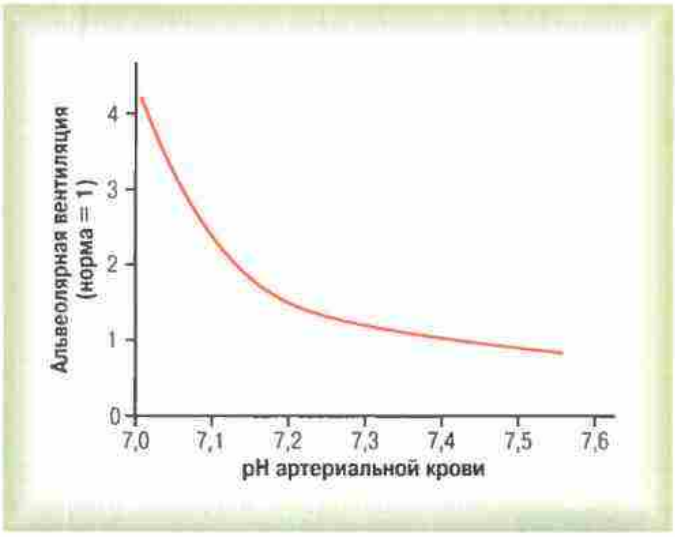


Рис. 30–3

Влияние pH крови на вентиляцию альвеол

Согласно этому правилу любое условие, изменяющее равновесие в одной из буферных систем, также смещает его и во всех остальных, поскольку буферные системы взаимодействуют между собой, перераспределяя ионы H^+.

Регуляция кислотно-щелочного равновесия с помощью дыхательной системы

Вторая «линия обороны», которая противостоит нарушениям кислотно-щелочного равновесия, регулирует содержание CO_2 во внеклеточной жидкости с помощью дыхательной системы. Увеличение вентиляции легких выводит CO_2 из внеклеточной жидкости, что при значительном снижении концентрации углекислоты сопровождается также уменьшением содержания ионов H^+. Снижение вентиляции, наоборот, увеличивает концентрацию CO_2, приводя таким образом к увеличению концентрации протонов.

Выведение углекислого газа легкими находится в равновесии с его образованием в организме

Углекислота образуется в организме непрерывно благодаря постоянно протекающим обменным процессам. Молекулы CO_2, сформировавшись, диффундируют из клеток в межклеточную жидкость и кровь. С током крови углекислый газ переносится к легким, выделяясь через альвеолы в атмосферу. 1 л внеклеточной жидкости в норме содержит 1,2 моль растворенного CO_2, что соответствует значению P_{CO_2} в 40 мм рт. ст.

Если образование CO_2 в связи с метаболическими процессами в организме возрастает, его парциальное давление во внеклеточной жидкости увеличивается аналогичным образом. И наоборот, снижение обменных процессов сопровождается уменьшением P_{CO_2}. При увеличении параметров вентиляции CO_2 интенсивно выделяется легкими, приводя к снижению P_{CO_2} во внеклеточной жидкости, поэтому изменения легочной вентиляции или интенсивности образования CO_2 в тканях способно влиять на парциальное давление углекислоты во внеклеточной жидкости.

Увеличение альвеолярной вентиляции снижает концентрацию протонов и увеличивает pH внеклеточной жидкости

При постоянном уровне образования CO_2 в организме единственным фактором, способным изменять уровень P_{CO_2} во внеклеточной жидко-

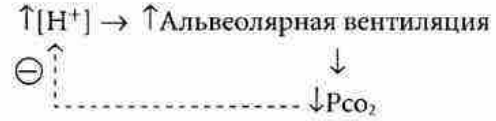
сти, является альвеолярная вентиляция. Чем выше этот показатель, тем ниже уровень P_{CO_2}; и наоборот, снижение альвеолярной вентиляции приводит к увеличению P_{CO_2}. Как ранее уже обсуждалось, при увеличении концентрации CO_2 содержание H_2CO_3 и концентрация ионов H^+ также возрастают, таким образом снижая pH внеклеточной жидкости.

Рис. 30–2 отражает приблизительную картину изменений pH крови, вызванных увеличением или уменьшением вентиляции альвеол. Отметим, что увеличение вентиляции в 2 раза по сравнению с нормой приводит к возрастанию pH внеклеточной жидкости на 0,23 единицы (с 7,40 до 7,63). И наоборот, уменьшение альвеолярной вентиляции на 1/4 от нормы снижает pH на 0,45. Таким образом, если при нормальной вентиляции альвеол pH жидких сред равен 7,4, то при ее снижении на 1/4 pH составит 6,95. Показатели альвеолярной вентиляции в значительной степени подвержены изменениям: от практически нулевой величины до превышения нормы почти в 15 раз. С учетом этих особенностей можно легко получить представление о важной роли дыхательной системы в регуляции pH жидких сред организма.

Повышенная концентрация ионов водорода усиливает альвеолярную вентиляцию

На вентиляцию альвеол влияет не только P_{CO_2} жидких сред, но и концентрация ионов H^+. Так, на рис. 30–3 показано, что при сдвиге pH с 7,4 до 7,0 (в кислую сторону) альвеолярная вентиляция увеличивается по сравнению с нормой в 4–5 раз. И наоборот, при увеличении pH плазмы выше 7,4 вентиляция снижается. Как видно на графике, при низком pH изменение вентиляции, вызванное увеличением содержания протонов, носит гораздо более выраженный характер, чем при высоких значениях водородного показателя. Поскольку при увеличении pH происходит снижение уровня альвеолярной вентиляции, суммарное количество кислорода, поступающего в кровь в результате газообмена, и его парциальное давление (P_{O_2}) снижаются, что стимулирует вентиляцию легких. Однако компенсация, осуществляемая дыхательной системой при увеличении pH, не настолько эффективна, как при снижении его уровня.

Дыхательная система регулирует содержание ионов водорода с помощью обратной связи. Деятельность дыхательной системы зависит от концентрации протонов. Поскольку высокий уровень ионов H^+ стимулирует дыхание, а усиленная вентиляция приводит к снижению содержания концентрации протонов, данный вид регуляции представляет собой типичный пример использования обратной связи.



Другими словами, каждый раз, когда концентрация ионов H^+ становится выше нормы, альвеолярная вентиляция возрастает вследствие стимуляции дыхательного центра. Это приводит к уменьшению значений P_{CO_2} ниже нормы и концентрации протонов во внеклеточной жидкости. И наоборот, если содержание ионов H^+ падает ниже нормы, активность дыхательного центра затормаживается, вентиляция альвеол уменьшается, а концентрация протонов возрастает до нормальной величины.

Эффективность регуляции содержания ионов водорода с помощью дыхательной системы. Вентиляция легких неспособна устранять нарушения содержания

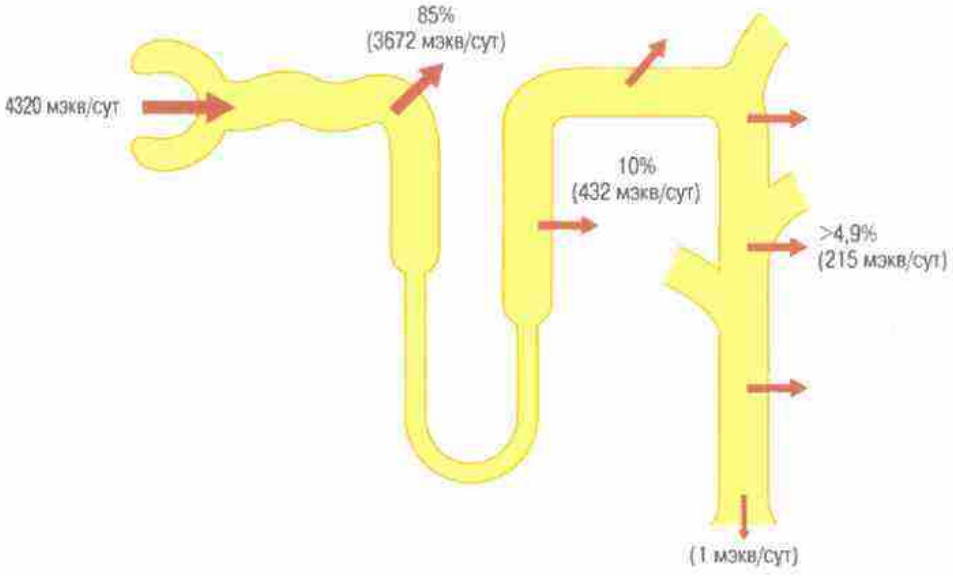


Рис. 30–4

Реабсорбция бикарбонатов в различных отделах канальцевой системы нефрона, выраженная в процентах и миллиэквивалентах. Приведенные значения соответствуют нормальной реабсорбции за сутки

ионов H^+, если причиной изменений pH послужило расстройство деятельности других систем. Как правило, вклад системы дыхания в регуляцию содержания протонов составляет 50–75%, что соответствует значениям *коэффициента эффективности обратной связи* от 1 до 3. Таким образом, если в результате добавления во внеклеточную жидкость кислоты концентрация ионов H^+ резко повысится и pH упадет с 7,4 до 7,0, дыхательная система будет способна в течение 3–12 мин восстановить pH только до значений 7,2–7,3.

Буферная емкость дыхательной системы. От значительных колебаний содержания ионов H^+ организм защищен с помощью быстрых изменений легочной вентиляции. Это позволяет выиграть время, пока равновесие не восстановится с помощью медленных почечных механизмов, поэтому *дыхательная система в регуляции кислотно-щелочного равновесия играет роль физиологического буфера.* В целом ее буферная емкость в 1–2 раза выше всех других химических буферных систем внеклеточной жидкости, взятых в совокупности.

Нарушение функции легких способно вызывать дыхательный ацидоз. До сих пор мы обсуждали значение дыхательной системы в качестве физиологического буфера, *в норме* стабилизирующего содержание протонов. Однако изменения концентрации ионов H^+ могут возникать также и при *нарушениях дыхания.* Например, при выраженной эмфиземе способность легких выводить CO_2 снижается. Это вызывает накопление CO_2 во внеклеточной жидкости, способствуя развитию *дыхательного ацидоза.* Способность коррекции метаболического ацидоза также нарушается, поскольку в норме она осуществляется за счет снижения P_{CO_2} благодаря увеличению альвеолярной вентиляции. В этих обстоятельствах единственным физиологическим механизмом, обеспечивающим возвращение pH внеклеточной жидкости к норме, является деятельность почек.

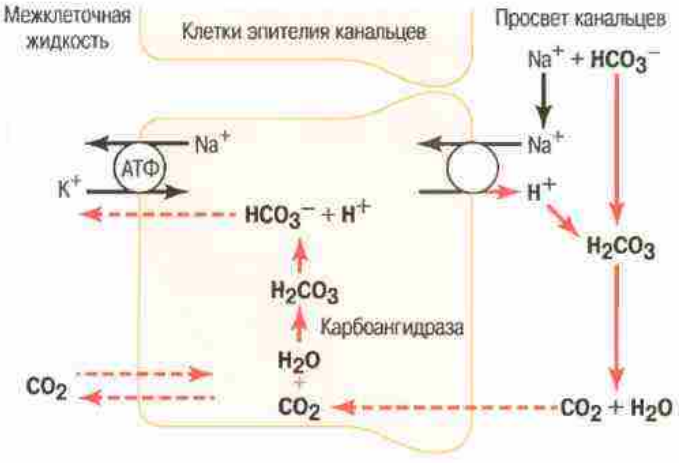


Рис. 30–5

Внутриклеточные механизмы: (1) активная секреция протонов в просвет канальцев; (2) реабсорбция ионов бикарбоната в результате химического взаимодействия с протонами, образования угольной кислоты, которая разлагается на углекислый газ и воду; (3) реабсорбция ионов Na^+ в обмен на протоны. Такой характер секреции ионов H^+ характерен для проксимальных канальцев, толстого восходящего отдела петли Генле и начальных отделов дистальных канальцев

Регуляция кислотно-щелочного равновесия с помощью почек

Почки регулируют кислотно-щелочное равновесие, выделяя кислую или щелочную мочу. Выделение кислой мочи снижает общее количество кислых продуктов во внеклеточной жидкости, как и выделение оснований снижает их содержание в жидких средах организма.

В целом механизм, благодаря которому почки выделяют кислую или щелочную мочу, заключается в следующем: в просвет канальцев путем фильтрации непрерывно поступает большое количество ионов HCO_3^-, выделение которых в конечную мочу удаляет основания из плазмы. Эпителиоциты выделяют в просвет канальцев также большое количество ионов H^+, таким образом удаляя их из крови. Если количество выделенных ионов H^+ превысит число ионов бикарбоната, попавших в первичную мочу, внеклеточная жидкость в сумме потеряет больше кислых продуктов. И наоборот, если количество ионов HCO_3^-, попавших в просвет канальца, превысит секрецию протонов, в сумме возникнет дефицит оснований.

Ранее уже упоминалось, что организм в сутки производит около 80 мэкв нелетучих кислот, источником которых главным образом является белковый метаболизм. Эти кислоты называют *нелетучими,* поскольку они, как H_2CO_3, не способны выделяться легкими. Основной путь выведения этих кислот из организма состоит в выделении с мочой. Почки должны также препятствовать потере бикарбонатов с мочой. Выполнение этой задачи, с количественной точки зрения, более важно, чем выделение нелетучих кислот. Ежедневно почки профильтровывают около 4320 мэкв бикарбоната (180 л/сут × 24 мэкв/л); в норме почти все это количество реабсорбируется канальцами, сохраняя таким образом главную буферную систему внеклеточной жидкости.

Далее будет рассмотрен вопрос о том, как реабсорбция бикарбоната и выделение протонов сопряжены с канальцевой секрецией ионов H^+. Поскольку бикарбонаты перед реабсорбцией связываются с протонами, образуя H_2CO_3, необходимый объем секреции протонов в просвет канальцев должен составлять 4320 мэкв/сут.

Для освобождения организма от нелетучих кислот в мочу также должно быть выделено дополнительно 80 мэкв ионов H^+. Таким образом, в общей сложности секреция протонов в просвет канальцев составляет 4400 мэкв/сут.

При снижении концентрации ионов H^+ во внеклеточной жидкости (при алкалозе) почки теряют способность к реабсорбции бикарбонатов, прошедших через почечный фильтр; его выделение, таким образом, возрастает. Поскольку HCO_3^- в норме нейтрализует протоны во внеклеточной жидкости, такая потеря бикарбонатов равноценна добавлению ионов H^+ во внеклеточную жидкость. Следовательно, при алкалозе выведение HCO_3^- способствует приведению содержания протонов во внеклеточной жидкости к норме.

При ацидозе почки не выделяют бикарбонаты в мочу вследствие их полной реабсорбции из первичной мочи во внеклеточную жидкость. Происходит реабсорбция и новых ионов бикарбоната, образованных почками. В результате концентрация ионов H^+ во внеклеточной жидкости возвращается к норме.

Таким образом, почки регулируют содержание ионов H^+ внеклеточной жидкости благодаря трем основным механизмам: (1) *секреции ионов H^+*; (2) *реабсорбции бикарбонатов, попавших в первичную мочу*; (3) *образования новых ионов бикарбоната.* Все эти процессы выполняются благодаря деятельности одной и той же системы, работа которой обсуждается в следующих разделах.

Секреция протонов и реабсорбция ионов бикарбоната в почечных канальцах

Секреция протонов и реабсорбция ионов бикарбоната происходят практически во всех частях канальцевой системы, за исключением тонкого отдела петли Генле. В целом процесс реабсорбции бикарбоната по ходу тубулярного сегмента нефрона изображен на рис. 30–4. Следует помнить, что для реабсорбции каждого иона бикарбоната в просвет канальца необходимо секретировать один протон.

Около 80–90% реабсорбции ионов бикарбоната (и канальцевой секреции протонов) приходится на проксимальный каналец, поэтому лишь небольшое их количество поступает в дистальные сегменты нефрона. В толстом восходящем отделе петли Генле реабсорбируются другие 10% бикарбоната, прошедшего через почечный фильтр, а остаток поглощается дистальным канальцем и собирательной трубочкой. Как уже обсуждалось ранее, механизм реабсорбции бикарбонатов связан с канальцевой секрецией протонов, однако в различных сегментах канальцевой системы этот процесс протекает по-разному.

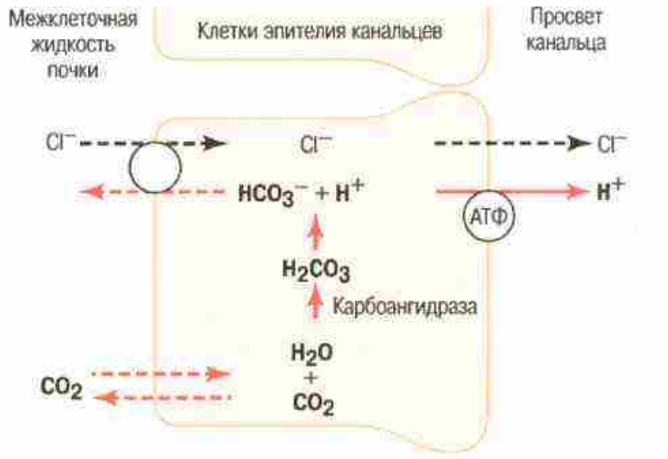


Рис. 30–6

Первично активная секреция протонов через апикальную мембрану вставочных клеток в просвет выходного отдела дистальных канальцев и собирательных трубочек. Отметим, что на 1 реабсорбированный ион бикарбоната приходится секреция 1 иона H^+ и 1 иона Cl^-, выделяемого совместно и пассивно с ним

Секреция ионов водорода в проксимальных сегментах нефрона осуществляется благодаря вторично активному транспорту

Эпителиальные клетки проксимального канальца, толстого восходящего отдела петли Генле, начальных отделов дистальных канальцев секретируют протоны в просвет канальцев благодаря контртранспорту с ионами Na^+ (см. рис. 30–5). Этот вторично активный механизм секреции связан с переносом ионов Na^+ в клетку через апикальную мембрану с помощью белка, обменивающего натрий на протон. Источником энергии для перемещения ионов H^+ в клетку служит производная градиента концентрации для Na^+, который создается работой Na^+/K^+-насоса (АТФ-азы), расположенной на базолатеральной мембране эпителия канальцев. Таким способом реабсорбируется более 90% бикарбоната, что требует секреции в просвет канальцев ионов H^+ около 3900 мэкв/сут. Тем не менее, этот механизм не обеспечивает создание высокой концентрации ионов H^+ в моче: жидкость в просвете канальцев закисляется лишь в собирательных трубочках и каналах.

На рис. 30–5 показано, как при помощи процесса секреции ионов H^+ происходит реабсорбция бикарбоната. Секреция протонов начинается, когда CO_2, попавший в клетку эпителия путем диффузии или в результате метаболических

процессов, под влиянием фермента *карбоангидразы* соединяется с молекулой воды, формируя угольную кислоту. Угольная кислота диссоциирует на ионы H^+ и HCO_3^-. Протоны выделяются в просвет канальца с помощью противотранспорта с ионами Na^+. Другими словами, перед тем как ионы Na^+ переместятся через апикальную мембрану внутрь клетки, они вначале объединяются с мембранным белком-переносчиком. В то же время с другой стороны к белку-переносчику присоединяется ион H^+. Ион Na^+ перемещается в клетку по градиенту концентрации, установленному АТФ-азой Na^+/K^+-насоса, расположенного на базолатеральной поверхности клетки. Энергия, затраченная на создание градиента концентрации, обеспечивает движение ионов Na^+ внутрь клетки, а также обусловливает перемещение ионов H^+ в противоположном направлении: из клетки в просвет канальца.

Ионы HCO_3^-, образованные в клетке при диссоциации молекулы H_2CO_3, затем пассивно перемещаются через базолатеральную мембрану в межклеточную жидкость почечной ткани и оттуда — через перитубулярные капилляры в кровь. Таким образом, на каждый выделенный в просвет канальца ион H^+ приходится один ион бикарбоната, реабсорбированный в кровь.

Ионы бикарбоната, прошедшие через почечный фильтр, взаимодействуют с протонами в просвете канальца

Ионы бикарбоната, попавшие в первичную мочу в результате фильтрации, не способны легко проникать через апикальную мембрану в клетку. Вместо диффузии ионы HCO_3^- реабсорбируются с помощью особого процесса, первым этапом которого является химическое взаимодействие с ионом H^+ и образование H_2CO_3, в итоге распадающегося на CO_2 и H_2O (см. рис. 30–5).

Данный процесс запускается с помощью реакции в просвете канальца между HCO_3^-, прошедшими через почечный фильтр, и ионов H^+, выделенными клетками канальцев. Образованный в результате расщепления угольной кислоты CO_2 способен легко перемещаться через мембрану канальца, мгновенно диффундируя в клетку, где он под воздействием карбоангидразы соединяется с H_2O, вновь формируя молекулу H_2CO_3. Угольная кислота, в свою очередь, диссоциирует на HCO_3^- и H^+; затем HCO_3^- диффундирует через базолатеральную мембрану в тканевую жидкость и через перитубулярные капилляры — в кровь. Транспорт HCO_3^- через базолатеральную мембрану облегчается благодаря двум механизмам: (1) котранспорту ионов Na^+ и HCO_3^-; (2) обмену ионов Cl^- на HCO_3^-.

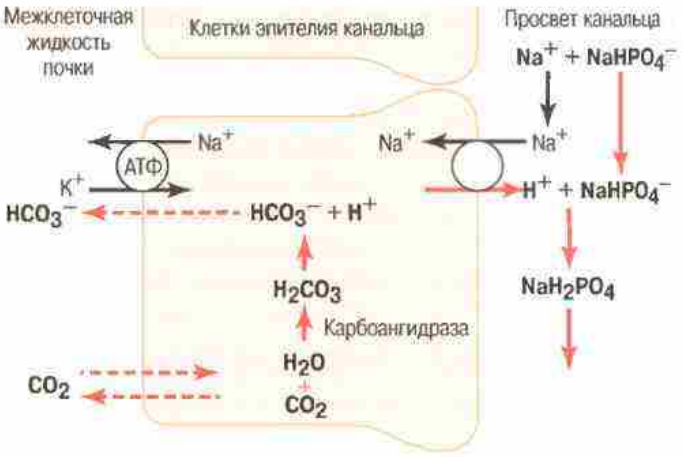


Рис. 30–7

Связывание секретированных ионов H^+ фосфатами ($NaHPO_4^-$), прошедшими через почечный фильтр. При взаимодействии каждого иона $NaHPO_4^-$ с H^+ образуется ион бикарбоната, который реабсорбируется в плазму

Таким образом, образование в эпителии канальцев ионов H^+ всегда сопровождается формированием ионов HCO_3^-, которые затем вновь попадают в кровь. В результате этих реакций ионы HCO_3^- удаляются из жидкости в просвете канальцев, а «реабсорбированные» таким образом бикарбонаты попадают во внеклеточную жидкость совершенно другим, отличным от фильтрации способом. Реабсорбция бикарбонатов, прошедших через почечный фильтр, в итоге не способствует выделению ионов H^+ с мочой, поскольку выделенные в просвет канальца протоны взаимодействуют с HCO_3^-.

Титрование ионов бикарбоната в просвете канальцев с помощью протонов. В норме интенсивность канальцевой секреции для ионов H^+ составляет около 4400 мэкв/сут, фильтрация HCO_3^- — около 4320 мэкв/сут. Таким образом, оба этих иона почти в равном количестве поступают в просвет канальцев, объединяясь и образуя CO_2 и H_2O. На этом основании принято утверждать, что ионы HCO_3^- и H^+ в норме «титруют» друг друга в жидкости.

Процесс титрования протекает с небольшим избытком ионов H^+, выделяемых с мочой, что способствует выделению из организма нелетучих кислот, образовавшихся в результате обменных процессов. Количественно этот избыток соответствует приблизительно 80 мэкв/сут. Большая часть протонов выделяется в виде буферных соединений, преимущественно фосфатных и аммонийных.

Если HCO_3^- в моче преобладает над ионами H^+, что происходит при метаболическом алкалозе, избыток HCO_3^- реабсорбирован быть не может; поэтому бикарбонаты остаются в ка-

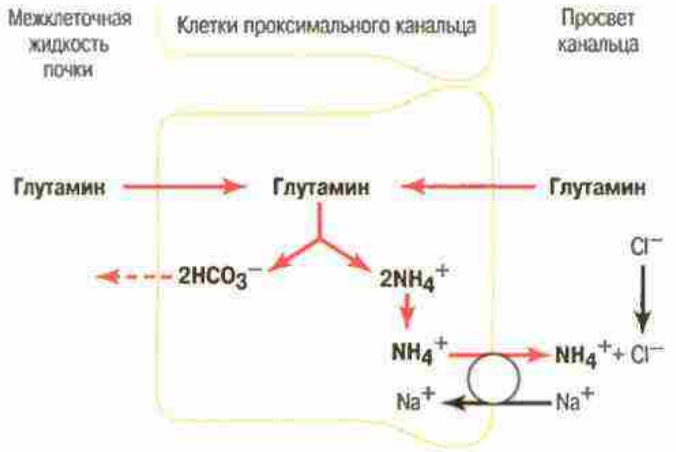


Рис. 30–8

Образование и секреция иона аммония (NH_4^+) в клетках проксимальных канальцев. Глутамин метаболизируется в клетке, образуя ион аммония и бикарбоната. Секреция NH_4^+ в просвет канальца осуществляется с участием натрий-аммониевого насоса. Из каждой молекулы глутамина образуются 2 иона NH_4^+, выделяемых с мочой, и 2 иона HCO_3^-, реабсорбируемых в плазму

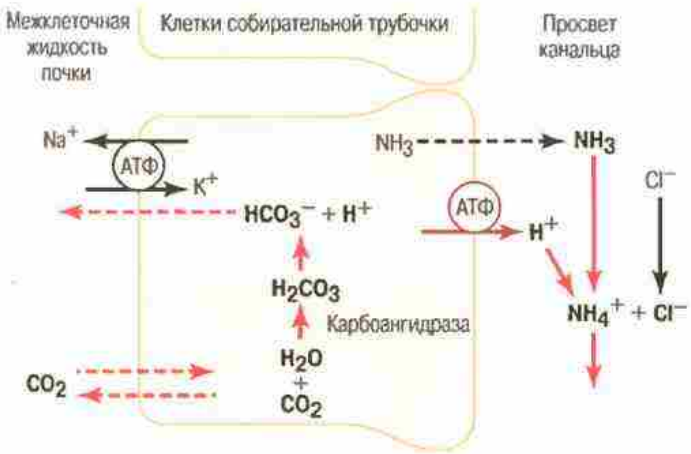


Рис. 30–9

Буферная реакция протонов с аммиаком (NH_3) в собирательных трубочках. Аммиак диффундирует в просвет канальца, где он реагирует с выделенными протонами, образуя NH_4^+, который затем выделяется с мочой. На каждый выделенный ион аммония приходится синтез одного иона бикарбоната, образуемого в клетках просвета канальцев и реабсорбируемого в плазму

нальце и в итоге выделяются в мочу, что позволяет скорректировать алкалоз.

При ацидозе ионы H^+ преобладают над HCO_3^-, вызывая полную реабсорбцию бикарбонатов, а избыточное количество протонов переходит в мочу. Избыток ионов H^+ связывается фосфатом и аммонием и в итоге выделяется в виде солей. Таким образом, основной механизм, благодаря которому почки корректируют нарушение кислотно-щелочного равновесия, заключается в неполном титровании ионов водорода и бикарбонатов друг другом, позволяя соединению с избыточным содержанием удаляться из внеклеточной жидкости с мочой.

Первично активный механизм секреции ионов водорода вставочными клетками выходных отделов дистальных канальцев и собирательных трубочек

Начиная с выходных отделов собирательных трубочек и продолжаясь на дистальные сегменты нефрона, канальцевый эпителий секретирует ионы H^+ с помощью *первично активных механизмов*, которые отличаются от транспорта в проксимальных канальцах, петлях Генле и начальных отделах дистальных канальцев.

Механизм первично активной секреции ионов H^+ изображен на рис. 30–6. Он действует в апикальной части мембран эпителиоцитов с помощью особого белка — АТФ-азы, перемещающей протоны. Расщепление молекул АТФ приводит к образованию АДФ и высвобождению энергии, необходимой для работы этой системы.

Первично активная секреция ионов H^+ происходит в стенке выходного отдела дистальных канальцев и собирательных трубочек с помощью особых клеток, называемых *вставочными*. Секреция протонов этими клетками осуществляется в два этапа: (1) растворенный в цитоплазме CO_2 соединяется с H_2O, образуя H_2CO_3; (2) H_2CO_3 диссоциирует на HCO_3^-, который реабсорбируется в кровь, и протон, секреция которого в просвет канальца происходит с помощью АТФ-азного механизма. На каждый выделенный протон, как и в проксимальных канальцах, приходится реабсорбция одного иона бикарбоната. Основное отличие транспорта ионов H^+ в этом сегменте заключается в переносе их с помощью первично активного механизма. В проксимальных отделах канальцевой системы, как известно, перемещение протонов происходит благодаря системе противотранспорта.

Секреция в выходных отделах дистального канальца и собирательных трубочках составляет всего около 5% общего количества ионов H^+, выделяемых почками, но этот механизм играет важную роль в образовании максимально кислой мочи. В проксимальных канальцах концентрация протонов может повышаться в 3–4 раза, а pH снижаться лишь до уровня 6,7, несмотря на значительное *абсолютное число* ионов H^+, секретируемых в этом сегменте. В собирательных трубочках содержание протонов способно возрастать в 900 раз, что снижает pH мочи до максимума, в норме составляя 4,5.

Связывание избытка протонов с фосфатной буферной системой и солями аммония. Механизм образования новых ионов бикарбоната

Когда секреция протонов превышает количество бикарбонатов, прошедших через почечный фильтр, лишь небольшая часть ионов H^+ выделяется в конечную мочу в свободном виде. Максимально кислая моча имеет pH около 4,5, что соответствует концентрации $10^{-4,5}$ мэкв/л (или 0,03 мэкв/л). Таким образом, в каждом литре образованной мочи максимальное содержание ионов H^+ составит лишь 0,03 мэкв/л. Если бы выведение протонов происходило в свободном виде, то для выделения 80 мэкв нелетучих кислот, образуемых в организме за сутки в результате обменных процессов, потребовалось бы 2667 л мочи.

Выделение значительного количества ионов H^+ (иногда более 500 мэкв/сут) происходит в основном за счет связывания протонов с буферными системами в просвете канальцев. Наиболее важными буферными соединениями являются фосфаты и ионы аммония. Менее важную роль играют более слабые буферные системы, например цитратная и уратная.

Титрование ионов H^+ в просвете канальцев с помощью HCO_3^- заканчивается, как обсуждалось ранее, реабсорбцией одного иона бикарбоната на каждый выделенный протон. Однако при избыточной секреции ионов H^+ в мочу они взаимодействуют с другими буферными соединениями, что приводит к образованию новых бикарбонатов, которые могут реабсорбироваться в кровь, поэтому при избыточном содержании ионов H^+ во внеклеточной жидкости почки реабсорбируют не только бикарбонаты, прошедшие почечный фильтр, но и вновь образованные ионы, способствуя таким образом пополнению запасов HCO_3^-, теряемых при ацидозе. В двух следующих разделах мы обсудим механизмы, благодаря которым фосфаты и ионы аммония способствуют образованию новых ионов бикарбоната.

Фосфатная буферная система переносит избыток протонов в мочу и способствует образованию новых ионов бикарбоната

Фосфатная буферная система образована с помощью HPO_4^{2-} и $H_2PO_4^-$. Оба этих иона концентрируются в просвете канальцев из-за относительно слабой реабсорбции, а также вследствие усиленного всасывания воды. Хотя роль фосфатной буферной системы для внеклеточной жидкости не столь велика, она эффективно действует в жидкости, находящейся в просвете канальцевой системы нефрона.

Табл. 30–2

Факторы, влияющие на секрецию протонов и реабсорбцию бикарбонатов в почечных канальцах

Увеличение секреции H^+ и реабсорбции HCO_3^-	Уменьшение секреции H^+ и реабсорбции HCO_3^-
↑ P_{CO_2}	↓ P_{CO_2}
↑ H^+, ↓ HCO_3^-	↓ H^+, ↑ HCO_3^-
↓ объема внеклеточной жидкости	↑ объема внеклеточной жидкости
↑ ангиотензина II	↓ ангиотензина II
↑ альдостерона	↓ альдостерона
Гипокалиемия	Гиперкалиемия

Другим фактором, увеличивающим значение фосфатной буферной системы, является значение pK, близкое к 6,8. В норме моча имеет слабокислую реакцию, значение pH ее близко к pK фосфатной буферной системы, благодаря чему создаются наиболее благоприятные условия для оптимальной деятельности фосфатной буферной системы в канальцах.

На рис. 30–7 отображены последовательность событий, в результате которых происходит выделение ионов H^+ в просвет канальцев с помощью фосфатной буферной системы и механизм, с помощью которого происходит пополнение бикарбонатной буферной системы плазмы. Процесс секреции ионов H^+ в мочу не отличается от изложенного ранее. При избытке HCO_3^- с ними взаимодействует бóльшая часть протонов. Однако сразу после реабсорбции всех ионов HCO_3^- избыток протонов в любом количестве способен взаимодействовать с HPO_4^{2-} и другими буферными системами в просвете канальца. После объединения ионов H^+ с HPO_4^{2-} образуется ион $H_2PO_4^-$, который может выделяться в виде натриевой соли (NaH_2PO_4).

В отличие от механизма, рассмотренного ранее, происходит не просто реабсорбция прошедших через почечный фильтр ионов, а синтез в клетке канальца и реабсорбция вновь образованных ионов HCO_3^- через стенку перитубулярного капилляра в кровь. *Следовательно, каждый раз, когда секретированные в просвет канальца протоны взаимодействуют с другими буферными системами, помимо бикарбонатной, происходит образование новых ионов HCO_3^-, которые затем поступают в плазму.* Данный пример является иллюстрацией одного из механизмов, благодаря которому почки способны пополнять запасы бикарбонатов во внеклеточной жидкости.

В норме реабсорбируется бóльшая часть фосфатов, прошедших через почечный фильтр,

для связывания с протонами остается всего 30–40 мэкв/сут. Поэтому при ацидозе бóльшая часть ионов H^+ в моче связывается с буферной системой, содержащей ионы аммония.

Выделение избытка протонов и образование новых ионов бикарбоната с помощью буферной системы, содержащей ионы аммония

Буферной системой, в количественном отношении даже превосходящей фосфатную буферную систему, является система, содержащая аммиак (NH_3) и ионы аммония (NH_4^+). Ионы аммония образуются из глутамина, источником которого главным образом служит метаболизм аминокислот в печени. Глутамин, доставленный с током крови к почкам, перемещается в эпителий проксимальных канальцев, толстого восходящего отдела петли Генле и дистальных канальцев (см. рис. 30–8). Попадая в клетку, каждая молекула глутамина участвует в серии реакций, в результате которых образуются по 2 иона NH_4^+ и HCO_3^-. NH_4^+ выделяется в просвет канальца, обмениваясь на реабсорбируемый натрий. Ион HCO_3^- перемещается через базолатеральную мембрану вместе с реабсорбируемым натрием в межклеточную жидкость, попадая в перитубулярные капилляры. Таким образом, из каждой молекулы глутамина в проксимальных канальцах образуются 2 иона NH_4^+, которые выделяются в мочу, и столько же ионов HCO_3^-, реабсорбирующихся в плазму. *Ионы HCO_3^-, образованные в ходе данного процесса, представляют собой вновь синтезированные соединения.*

В просвет собирательных трубочек ионы NH_4^+ попадают с помощью другого механизма (рис. 30–9). Протоны, выделяемые в просвет, взаимодействуют с NH_3, образуя ионы NH_4^+, которые затем выделяются в мочу. Стенка собирательных каналов проницаема для NH_3, способного легко диффундировать в жидкость внутри просвета, однако для ионов NH_4^+ проницаемость значительно ниже, поэтому ион аммония, образовавшись в результате реакции иона H^+ с NH_3, остается в просвете канальца и выводится с мочой. *Выделение каждого иона аммония сопровождается синтезом и добавлением к бикарбонатной буферной системе плазмы одного иона HCO_3^-.*

Хронический ацидоз увеличивает выделение NH_4^+. Одной из наиболее важных характеристик буферной системы, содержащий аммиак и ионы аммония, является ее физиологическая регуляция. Увеличение концентрации ионов H^+ во внеклеточной жидкости стимулирует превращение глутамина в почке, следовательно, увеличивает образование ионов NH_4^+ и новых ионов бикарбоната для связывания протонов. Снижение содержания ионов H^+ оказывает противоположное влияние.

Табл. 30–3

Характеристика первичных нарушений кислотно-щелочного равновесия

	pH	H^+	P_{CO_2}	HCO_3^-
Норма	7,4	40 мэкв/л	40 мм рт. ст.	24 мэкв/л
Дыхательный ацидоз	↓	↑	↑↑	↑
Дыхательный алкалоз	↑	↓	↓↓	↓
Метаболический ацидоз	↓	↑	↓	↓↓
Метаболический алкалоз	↑	↓	↑	↑↑

Примечание: выраженные изменения указаны двойными стрелками (↑↑ или ↓↓). Отметим, что нарушения кислотно-щелочного равновесия, наступающие вследствие изменения вентиляции легких, вызваны увеличением или уменьшением P_{CO_2}, тогда как метаболические расстройства вызваны изменением содержания бикарбонатов.

В *норме* общее количество ионов H^+, связанное буферной системой, содержащей ионы аммония, составляет около 50% суммы выделенной кислоты; на ее долю приходится также и 50% вновь образованных ионов HCO_3^-. Однако при *хроническом ацидозе* выделение ионов NH_4^+ может возрасти до 500 мэкв/сут, *поэтому основным механизмом выведения кислых продуктов при хроническом ацидозе является выделение ионов аммония с мочой.* При данной патологии эта буферная система также играет важную роль в образовании новых ионов бикарбоната.

Количественная оценка выделения кислот и оснований

Основываясь на принципах, изложенных ранее, выделение кислых продуктов, добавление или выведение бикарбонатов из плазмы можно охарактеризовать следующим образом.

Выделение бикарбонатов рассчитывается как произведение объема выделенной мочи на концентрацию в ней ионов HCO_3^-. Эта величина указывает, с какой скоростью почки удаляют бикарбонаты из плазмы (что аналогично добавлению ионов H^+). При алкалозе выведение ионов HCO_3^- способствует возвращению значения pH к нормальной величине.

Количество вновь образованного бикарбоната, попавшего в плазму, в любой момент времени равняется суммарному количеству секретированных в просвет канальцев протонов, связанных с различными буферными соединениями мочи, за исключением бикарбонатной буферной системы. Как уже обсуждалось ранее, основными соединениями, входящими в состав небикарбонатных буферных систем мочи, являются ионы NH_4^+ и фосфаты, поэтому количество ионов HCO_3^-, добавленное к плазме (число выделенных протонов, связанных с ионом аммония), вычисляется путем подсчета количества

ионов NH_4^+ в моче (объем мочи, умноженный на концентрацию в ней ионов аммония).

Выделение протонов, связанных с другими соединениями, которые не относятся ни к бикарбонатам, ни к ионам аммония, измеряют путем определения величины *титруемой кислотности.* Исследуемую мочу титруют сильным основанием, например NaOH, доводя pH раствора до значения 7,4, что соответствует нормальному значению pH плазмы и первичной мочи. Подобное титрование позволяет обратить назад процесс, в ходе которого в просвет канальцев происходила секреция протонов. Следовательно, число миллиэквивалентов NaOH, необходимое для возвращения pH к значению 7,4, равно числу миллиэквивалентов ионов H^+, секретированных канальцами почки, которые вступали во взаимодействие с фосфатным и другими органическими буферами. Измерение титруемой кислотности не включает протоны, связанные с буферной системой, содержащей аммиак и ионы аммония, поскольку ее pK составляет 9,2, поэтому использование NaOH для увеличения pH раствора до 7,4 не приводит к высвобождению ионов H^+ из солей аммония.

Таким образом, *окончательное выделение кислых продуктов* почками может быть оценено по формуле:

$$\text{Выделение кислоты} = \text{Выделение } NH_4^+ + \text{Титруемая кислотность мочи} - \text{Выделение бикарбонатов.}$$

Причина, по которой ионы бикарбоната вычитают из общей суммы, заключается в том, что потеря ионов HCO_3^- означает практически то же, что и добавление ионов H^+ к плазме. Для поддержания кислотно-щелочного равновесия необходимо, чтобы выделение кислых продуктов равнялось образованию нелетучих кислот в организме. При ацидозе выведение кислых продуктов из плазмы в значительной степени возрастает, особенно вследствие увеличения выделения ионов NH_4^+. Объем выделенных кислых продуктов также равен количеству бикарбонатов, дополнительно поступивших в плазму, *поэтому при ацидозе поступление ионов HCO_3^- в плазму возрастает пропорционально увеличению выделения ионов NH_4^+ и титруемой кислотности мочи.*

При алкалозе титруемая кислотность мочи и выделение ионов NH_4^+ снижаются до нуля, тогда как с мочой усиленно выводятся ионы HCO_3^-. *Следовательно, при алкалозе секреция кислых продуктов имеет отрицательную величину.* Это означает, что плазма крови теряет ионы HCO_3^- (что аналогично добавлению ионов H^+), а синтез бикарбонатов почками не осуществляется.

Регуляция секреции протонов в канальцах почки

Как ранее уже обсуждалось, секреция ионов H^+ эпителием канальцев необходима как для реабсорбции ионов HCO_3^-, так и для синтеза новых бикарбонатов, связанных с титруемой кислотностью мочи, поэтому для эффективного участия почек в поддержании кислотно-щелочного равновесия уровень секреции ионов H^+ должен тщательно регулироваться. В норме секреция протонов в просвет канальцев должна быть достаточной для практически полной реабсорбции ионов HCO_3^-, прошедших почечный фильтр. Секреция ионов H^+ также должна быть достаточной для выделения нелетучих кислот, постоянно образующихся в результате обменных процессов, чему способствует связывание протонов с ионами NH_4^+ и другими буферными соединениями мочи.

При алкалозе канальцевая секреция ионов H^+ должна быть значительно снижена, предотвращая таким образом полную реабсорбцию ионов HCO_3^- и способствуя их выделению с мочой. В этих условиях кислота и ионы аммония не выделяются, поскольку для соединения с небикарбонатными буферными системами необходим избыток ионов H^+, поэтому образование новых ионов HCO_3^- в почках не происходит. При ацидозе канальцевая секреция ионов H^+ должна повыситься настолько, чтобы реабсорбировать все попавшие в первичную мочу ионы бикарбоната, а также для выделения большого количества ионов NH_4^+ и других буферных соединений, способствуя таким образом образованию новых ионов бикарбоната, пополняющих запасы во внеклеточной жидкости. *Наиболее важными стимулами для повышения секреции ионов H^+ в канальцах при ацидозе являются:* (1) *увеличение P_{CO_2};* (2) *увеличение концентрации ионов H^+ во внеклеточной жидкости (уменьшение pH).*

Клетки канальцев напрямую реагируют на возрастание P_{CO_2} в плазме, как это происходит при дыхательном ацидозе: увеличение P_{CO_2} в крови увеличивает P_{CO_2} в клетках канальцев, усиливая в них образование H^+, что, в свою очередь, стимулирует их секрецию в просвет канальца. Вторым фактором, усиливающим секрецию протонов, является увеличение концентрации ионов H^+ во внеклеточной жидкости (низкий уровень pH).

Особой причиной увеличения секреции ионов H^+ при некоторых патологических процессах является чрезмерная секреция альдостерона. Альдостерон стимулирует секрецию протонов вставочными клетками собирательных протоков, поэтому гиперсекреция альдостерона, возникающая при синдроме Кона, способна вызвать чрезмерную секрецию ионов H^+ в мочу, увеличивая таким образом содержание в плазме

бикарбонатов, что обычно приводит у таких больных к алкалозу.

Клетки канальцев, как правило, реагируют на снижение концентрации ионов H^+ (при алкалозе), снижая секрецию протонов. Низкий уровень секреции этих ионов является следствием снижения Pco_2 во внеклеточной жидкости, что наблюдается при дыхательном алкалозе или при спонтанно возникающем снижении концентрации ионов H^+, которое происходит как при дыхательном, так и при и метаболическом алкалозе.

В табл. 30–2 перечислены основные факторы, влияющие на секрецию протонов и реабсорбцию бикарбонатов. Некоторые из них не имеют непосредственного отношения к регуляции кислотно-щелочного равновесия. Например, секреция протонов сопряжена с реабсорбцией ионов Na^+ в проксимальном канальце и толстом сегменте восходящего отдела петли Генле, поэтому факторы, которые усиливают реабсорбцию ионов Na^+, например низкий объем внеклеточной жидкости, способны опосредованно увеличивать секрецию ионов H^+.

Резкое снижение объема внеклеточной жидкости стимулирует реабсорбцию натрия в почечных канальцах, увеличивает секрецию ионов H^+ и реабсорбцию бикарбонатов благодаря многочисленным механизмам, которые включают: (1) высокий уровень ангиотензина II, что непосредственно усиливает деятельность транспортной системы, обменивающей ионы Na^+ на протоны в эпителии почечных канальцев; (2) высокий уровень альдостерона, который стимулирует секрецию ионов H^+ вставочными клетками корковых собирательных трубочек, поэтому снижение объема внеклеточной жидкости способствует развитию алкалоза вследствие избыточной секреции ионов H^+ и реабсорбции бикарбонатов.

Изменения концентрации калия в плазме также способны оказывать влияние на секрецию ионов H^+. Так, гипокалиемия усиливает, а гиперкалиемия тормозит выделение протонов в проксимальном канальце. Низкая концентрация калия в плазме способствует увеличению содержания ионов H^+ в клетках канальцев. В свою очередь, это усиливает секрецию ионов H^+ и реабсорбцию ионов HCO_3^-, приводя к алкалозу. Гиперкалиемия снижает секрецию протонов и реабсорбцию ионов HCO_3^-, способствуя ацидозу.

Коррекция ацидоза почками. Усиление секреции протонов и увеличение поступления бикарбонатов во внеклеточную жидкость

После описания механизмов, с помощью которых происходит выделение ионов H^+ и реабсорбция ионов HCO_3^-, можно объяснить, каким образом при возникновении нарушений почки регулируют pH внеклеточной жидкости.

Из уравнения Гендерсона–Хассельбаха видно, что возникновение ацидоза вызвано снижением соотношения между ионами HCO_3^- и CO_2 во внеклеточной жидкости, что приводит к снижению pH. Если это соотношение уменьшается вследствие падения уровня ионов HCO_3^-, ацидоз называют *метаболическим*. В случае, когда падение pH обусловлено увеличением Pco_2, ацидоз носит название *дыхательного*.

Уменьшение соотношения HCO_3^-/H^+ в просвете канальца при ацидозе

Как дыхательный, так и метаболический ацидоз вызывает уменьшение соотношения HCO_3^-/H^+, в результате в просвете канальца возникает избыток ионов H^+. Протоны способствуют полной реабсорбции бикарбонатов, при этом некоторое их количество остается для связывания с ионами NH_4^+ и HPO_4^{2-} других буферных систем. Таким образом, при ацидозе почки реабсорбируют все попавшие в первичную мочу ионы HCO_3^- и способствуют формированию новых ионов HCO_3^- благодаря связыванию с ионами NH_4^+ и другими буферными системами.

При метаболическом ацидозе первопричиной преобладания ионов H^+ над HCO_3^- является сниженная фильтрация ионов бикарбоната. Причиной снижения фильтрации является главным образом уменьшение содержания бикарбонатов во внеклеточной жидкости.

При дыхательном ацидозе избыток H^+ в просвете канальца возникает в основном вследствие повышения уровня Pco_2 во внеклеточной жидкости.

Как уже обсуждалось ранее, при хроническом ацидозе, независимо от того, дыхательный он или метаболический, происходит увеличение образования ионов аммония, что способствует еще большей секреции протонов и добавлению вновь образованных бикарбонатов во внеклеточную жидкость. Тяжелая хроническая форма ацидоза сопровождается выделением протонов с мочой в количестве, достигающем 500 мэкв/сут. Выделение ионов H^+ происходит главным образом в виде солей аммония, что, в свою очередь, вносит вклад в пополнение буфера плазмы вновь образованными ионами HCO_3^-.

Таким образом, при хроническом ацидозе повышенная секреция ионов H^+ канальцами выводит избыток протонов из организма и увеличивает количество бикарбонатов во внеклеточной жидкости, пополняя бикарбонатную буферную систему плазмы. Увеличение объема бикарбонатной буферной системы в соответствии с урав-

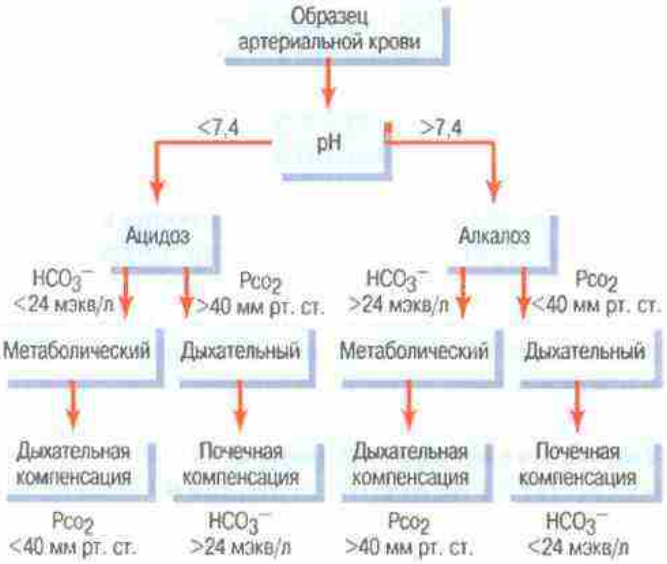


Рис. 30–10

Анализ простых нарушений кислотно-щелочного равновесия. Если компенсаторные ответы значительно отличаются от вариантов, приведенных внизу схемы, следует заподозрить наличие нарушений смешанного типа

нением Гендерсона–Хассельбаха способствует возрастанию pH внеклеточной жидкости и коррекции ацидоза. Если причиной ацидоза являются метаболические нарушения, дополнительную роль в его коррекции способна играть дыхательная система, благодаря деятельности которой происходит снижение P_{CO_2}.

В табл. 30–3 приведены сводные данные по изменениям, характерным для дыхательного и метаболического ацидозов, а также дыхательного и метаболического алкалозов, подробно рассматриваемых в следующей части этой главы. Отметим, что при *дыхательном ацидозе*, запускающим фактором которого является увеличение P_{CO_2}, происходит снижение pH и увеличение концентрации протонов во внеклеточной жидкости. *Коррекция нарушений заключается в увеличении содержания бикарбонатов в плазме в связи с их образованием почками.* Высокий уровень ионов HCO_3^- компенсирует увеличение P_{CO_2}, возвращая pH плазмы к норме.

При *метаболическом ацидозе* также наблюдаются уменьшение pH и повышение содержания протонов во внеклеточной жидкости. Однако в этом случае первопричиной является снижение содержания ионов HCO_3^- в плазме. *Главными механизмами компенсации служат: увеличение вентиляции легких, уменьшающее P_{CO_2}, а также деятельность почек, благодаря которой во внеклеточную жидкость поступают новые ионы бикарбоната, сводя к минимуму возникший недостаток.*

Коррекция алкалоза почками: уменьшение канальцевой секреции протонов и увеличение выделения ионов бикарбоната

Ответные приспособительные реакции на развитие алкалоза в основном противоположны реакциям, наблюдаемым при ацидозе. Так, отношение ионов HCO_3^- к CO_2 во внеклеточной жидкости увеличивается и, как видно из уравнения Гендерсона–Хассельбаха, приводит к росту pH (уменьшению концентрации ионов H^+).

Алкалоз увеличивает отношение HCO_3^-/H^+ в просвете канальцев

Независимо от разновидности алкалоза (дыхательного или метаболического) отношение HCO_3^-/H^+ в просвете почечных канальцев увеличивается. В результате возникает избыток ионов HCO_3^-, который не может реабсорбироваться канальцами, а следовательно, будет выделен с мочой. Таким образом, при алкалозе происходит освобождение внеклеточной жидкости от бикарбонатов, выделяемых почками, что равнозначно увеличению концентрации ионов H^+. Благодаря выделению ионов HCO_3^- концентрация протонов и pH внеклеточной жидкости восстанавливаются до нормальных значений.

В табл. 30–3 приведена общая характеристика дыхательного и метаболического алкалозов. В случае *дыхательного алкалоза* происходит увеличение pH внеклеточной жидкости и снижение концентрации ионов H^+. *Причиной этого нарушения является снижение P_{CO_2} в плазме, вызванное гипервентиляцией.* Снижение P_{CO_2} приводит к уменьшению секреции протонов в канальцах и их концентрации в жидкости внутри просвета канальцев. Следовательно, возникает недостаток протонов, необходимых для взаимодействия с бикарбонатами, прошедшими через почечный фильтр, в результате бикарбонаты выделяются с мочой. Это заканчивается уменьшением содержания ионов HCO_3^- в плазме, приводя к коррекции алкалоза, *поэтому ответной реакцией на непосредственное снижение P_{CO_2} при дыхательном алкалозе является уменьшение концентрации бикарбонатов в плазме, вызванное усиленным выделением ионов HCO_3^- почками.* При *метаболическом алкалозе* pH плазмы также повышен, а концентрация ионов H^+ снижена. *Причиной метаболического алкалоза, тем не менее, является повышенное содержание ионов HCO_3^- во внеклеточной жидкости.* Метаболический алкалоз частично компенсируется за счет снижения частоты дыхательных движений, что приводит к возраста-

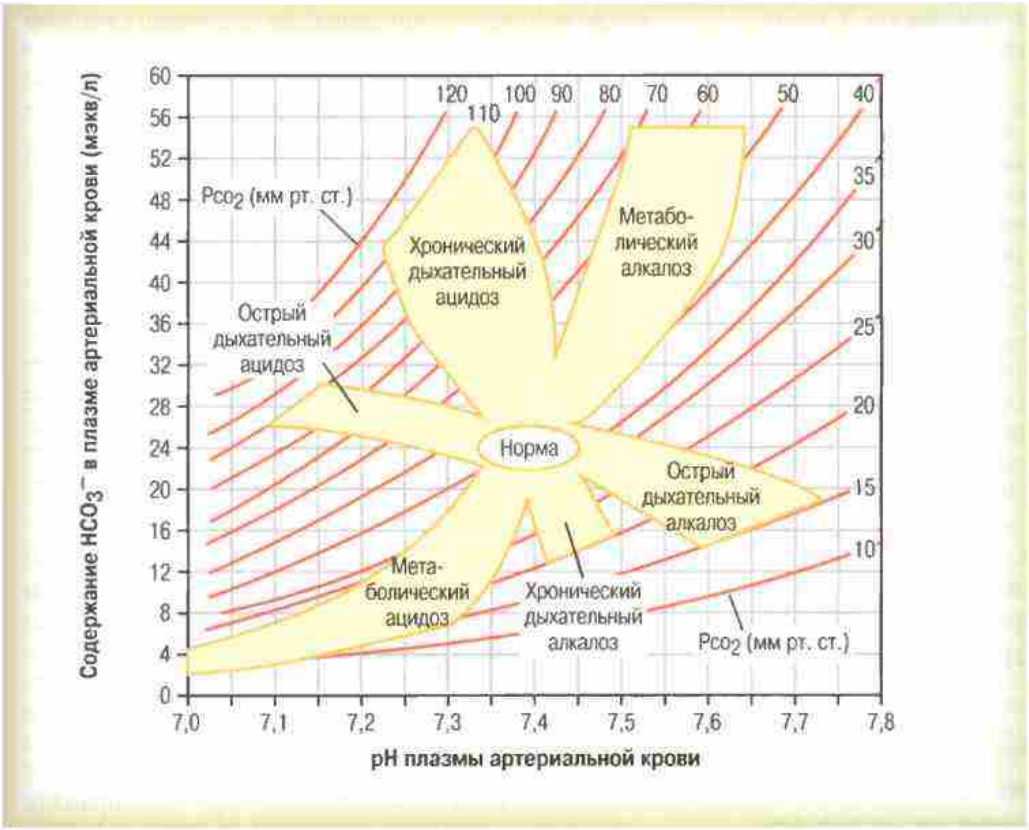


Рис. 30–11

Номограмма для определения нарушений кислотно-щелочного равновесия. Указаны величины pH, концентрации ионов HCO_3^- и P_{CO_2} в плазме артериальной крови. Овальная незакрашенная область в центре ограничивает границы колебаний кислотно-щелочного равновесия в норме. Затененные области номограммы показывают приблизительные пределы, в которых компенсируются изменения кислотно-щелочного равновесия, вызванные простыми метаболическими и дыхательными нарушениями. Значения, лежащие за пределами затененных областей, следует расценивать как смешанные нарушения кислотно-щелочного равновесия. [Cogan M.G., Rector F.C. Jr. Acid-Base Disorders in the Kidney, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986; с измен.]

нию P_{CO_2} и способствует возвращению pH внеклеточной жидкости к норме. Кроме того, увеличение концентрации ионов HCO_3^- во внеклеточной жидкости ведет к возрастанию фильтрационной нагрузки для бикарбонатов, что, в свою очередь, вызывает преобладание ионов HCO_3^- над протонами, секретированными в просвет канальцев. Избыток бикарбонатов не реабсорбируется, т.к. отсутствует необходимое количество ионов H^+, что приводит к выделению ионов HCO_3^- с мочой. *При метаболическом алкалозе основной компенсирующий механизм заключается в снижении легочной вентиляции, приводящей к повышению P_{CO_2}, а также усилению выведения бикарбонатов почками, что способствует снижению высокой концентрации ионов HCO_3^- во внеклеточной жидкости.*

Причины нарушений кислотно-щелочного равновесия при патологии

Дыхательный ацидоз возникает при снижении вентиляции легких и увеличении P_{CO_2}

Из обсуждения, приведенного ранее, становится очевидным, что любое воздействие, снижающее вентиляцию легких, также увеличивает P_{CO_2} внеклеточной жидкости. Вследствие этого возрастает содержание H_2CO_3 и ионов H^+, что заканчивается развитием ацидоза. Поскольку это нарушение вызвано расстройством функции дыхания, его называют *дыхательным ацидозом.*

Табл. 30–4

Метаболический ацидоз в сочетании с нормальным и увеличенным значением анионного интервала

Увеличенный анионный интервал (нормохлоремия)	Нормальный анионный интервал (гиперхлоремия)
Сахарный диабет (кетоацидоз)	Диарея
Лактатный ацидоз	Ацидоз почечных канальцев
Хроническая почечная недостаточность	Использование ингибиторов карбоангидразы
Отравление ацетилсалициловой кислотой (аспирином)	Болезнь Аддисона
Отравление метанолом	
Отравление этиленгликолем	
Голодание	

Дыхательный ацидоз может возникнуть при патологии, затрагивающей деятельность дыхательного центра, или в случаях снижения способности легких к выведению CO_2. К дыхательному ацидозу могут привести повреждение дыхательного центра в продолговатом мозге, обструкция дыхательных путей, пневмония, эмфизема, снижение дыхательной поверхности легких, а также любая другая патология, вследствие которой нарушается газообмен между кровью и альвеолярным воздухом. Компенсаторные ответы при дыхательном ацидозе развиваются с помощью: (1) буферных систем жидких сред организма; (2) почек, которые медленно, в течение нескольких суток устраняют возникшие нарушения.

Дыхательный алкалоз возникает вследствие увеличения вентиляции легких и снижения P_{CO_2}

Гипервентиляция легких вызывает дыхательный алкалоз. Патологические состояния, при которых он возникает, достаточно редки, но психоневрозы, обычно сопровождающиеся гипервентиляцией, могут приводить к развитию алкалоза.

Физиологический тип дыхательного алкалоза наблюдается при подъеме на высоту. Низкое содержание кислорода в воздухе стимулирует дыхание, что приводит к значительной потере CO_2 и развитию умеренного алкалоза. Основная роль компенсации этого состояния вновь принадлежит буферным системам жидких сред и способности почек усилить выделение ионов HCO_3^-.

Метаболический ацидоз возникает вследствие снижения содержания ионов бикарбоната во внеклеточной жидкости

Термин *«метаболический ацидоз»* имеет отношение ко всем типам ацидоза, кроме тех, которые вызваны избытком CO_2 в жидких средах. Метаболический ацидоз может возникать вследствие: (1) невозможности почек выделять кислые продукты обмена, образованные в организме; (2) формирования избыточного количества кислых продуктов обмена; (3) поступления кислых продуктов метаболизма или кислот в желудочно-кишечный тракт или вследствие инфузии; (4) потери жидкими средами организма оснований, что аналогично поступлению кислых продуктов. Перечислим некоторые особые состояния, для которых характерно развитие метаболического ацидоза.

Канальцевый ацидоз. Этот тип ацидоза возникает вследствие недостаточной секреции ионов H^+ в канальцах, нарушения реабсорбции ионов HCO_3^- или вследствие обоих механизмов. Различают два типа этих нарушений: (1) возникающее вследствие снижения реабсорбции ионов HCO_3^- в канальцах, что вызывает потерю бикарбонатов с мочой; (2) формирующееся при недостаточной секреции протонов в просвет канальцев и лишающее почки возможности образовывать кислую мочу, вследствие этого происходит выделение щелочной мочи. В этих случаях почки выделяют из организма неадекватно большое количество солей аммония и других буферных соединений, что ведет к накоплению кислых продуктов в жидких средах. Причинами развития канальцевого ацидоза, в частности, являются хроническая почечная недостаточность, недостаточная секреция альдостерона (болезнь Аддисона), другие наследственные и приобретенные заболевания, которые нарушают функцию канальцев (например, трубчатую функцию при синдроме Фанкони).

Диарея. Тяжелая диарея, вероятно, является наиболее частой причиной метаболического ацидоза. *Ацидоз в данном случае является следствием выраженных потерь ионов бикарбоната с испражнениями.* Секреты желудочно-кишечного тракта в норме содержат большое количество ионов бикарбоната, потеря которых приводит к их недостатку, что аналогично потере большого количества бикарбонатов с мочой. Эта форма метаболического ацидоза особенно опасна, поскольку способна приводить к летальному исходу, особенно у детей в раннем возрасте.

Рвота кишечным содержимым. Рвотные массы желудка содержат большое количество кислоты, поэтому рвота способствует развитию алкалоза. Выделение большого количества содержимого из более глубоких отделов пищеварительного канала вызывает дефицит бикарбонатов и в итоге приводит к развитию метаболического ацидоза, как при диарее.

Сахарный диабет. Причиной сахарного диабета является практически полное отсутствие секреции инсулина поджелудочной железой (диабет I типа) или его относительно недостаточной секрецией при снижении чувствительности к инсулину (диабет II типа). При дефиците инсулина использование глюкозы для метаболических нужд затруднено. Некоторые жиры расщепляются до ацетоуксусной кислоты, обеспечивая энергией обменные процессы, заменяя глюкозу. При тяжелой форме заболевания уровень ацетоуксусной кислоты в крови достигает большой величины, вызывая выраженный метаболический ацидоз. В попытке компенсировать этот ацидоз почки выделяют значительное количество кислых продуктов, содержание которых в моче иногда составляет около 500 ммоль/сут.

Поступление кислот через пищеварительный тракт. Обычная пища редко содержит большое количество кислоты, однако при всасывании случайно попавших в пищеварительный тракт кислых соединений развивается тяжелый метаболический ацидоз. Примерами таких соединений являются салицилаты (аспирин) и метанол, который, метаболизируясь, образует муравьиную кислоту.

Хроническая почечная недостаточность. При значительном нарушении функций почек происходит наращивание количества анионов слабых кислот в жидких средах организма вследствие снижения выделения с мочой. Кроме того, благодаря низкой скорости клубочковой фильтрации уменьшается выделение фосфатов и ионов NH_4^+, что снижает образование ионов бикарбоната, добавляемых почками к жидким средам. Таким образом, хроническая почечная недостаточность может сопровождаться значительным метаболическим ацидозом.

Метаболический алкалоз возникает вследствие высокого содержания бикарбонатов во внеклеточной жидкости

Избыточное накопление ионов HCO_3^- или потеря ионов H^+ из организма приводит к метаболиче-

скому алкалозу. Метаболический алкалоз встречается не так часто, как метаболический ацидоз. Перечислим некоторые причины метаболического алкалоза.

Использование диуретиков (за исключением ингибиторов карбоангидразы). Все мочегонные средства вызывают увеличение объема жидкости, проходящей по канальцевой системе нефрона, особенно в дистальном канальце и собирательных трубочках. Это приводит к повышению реабсорбции ионов Na^+ в данных отделах нефрона. Поскольку здесь транспорт натрия связан с секрецией ионов H^+, усиление реабсорбции натрия также ведет к увеличению секреции протонов и реабсорбции бикарбонатов. Эти изменения приводят к развитию алкалоза, характерной чертой которого является высокое содержание бикарбонатов во внеклеточной жидкости.

Избыточная секреция альдостерона. При секреции большого количества альдостерона надпочечниками происходит развитие умеренного метаболического алкалоза. Как уже обсуждалось ранее, альдостерон способствует усилению реабсорбции ионов Na^+ из дистального канальца и собирательных трубочек и в то же время стимулирует секрецию протонов вставочными клетками собирательных трубочек. Такая повышенная секреция ионов H^+ приводит к потере протонов с мочой и, следовательно, к метаболическому алкалозу.

Рвота содержимым желудка. Рвота содержимым желудка в отличие от рвоты кишечным содержимым приводит к потере HCl, выделяемой слизистой желудка. В итоге протоны покидают внеклеточную жидкость, и развивается метаболический алкалоз. Такой вариант алкалоза особенно характерен для новорожденных при пилороспазме и пилоростенозе.

Употребление лекарственных препаратов, имеющих щелочную реакцию. Частой причиной метаболического алкалоза является всасывание в желудочно-кишечном тракте лекарственных препаратов, являющихся основаниями, например пищевой соды, используемой при лечении гастрита или язвенной болезни.

Лечение ацидоза и алкалоза

Лучшим видом лечения нарушений кислотно-щелочного равновесия является устранение причины, вызвавшей патологию. Часто это трудновыполнимая задача, особенно при хронической патологии, связанной с нарушением функции легких или почечной недостаточности. В этих обстоятельствах для нейтрализации избытка кислоты или щелочи во внеклеточной жидкости могут быть использованы различные средства.

Для нейтрализации избытка кислоты можно назначить прием внутрь большого количества *двууглекислого натрия*. Прием соды после всасывания в желудочно-кишечном тракте увеличит объем бикарбонатной буферной системы и приведет к возрастанию pH до нормы. Двууглекислый натрий можно также вводить внутривенно, но из-за возможности развития опасных физиологических эффектов такого метода лечения вместо соды часто используют другие соединения, например *лактат* или *глюконат натрия*. Лактат и глюконат принимают участие в обменных процессах, оставляя натрий во внеклеточной жидкости в виде бикарбоната, увеличивая таким образом значение pH жидких сред, возвращая его к норме.

Для лечения алкалоза можно использовать *хлорид аммония*, принимая его внутрь. Когда хлорид аммония поступает в кровь, он частично преобразуется в печени в мочевину. Эта реакция сопровождается выделением HCl, которая немедленно реагирует с буферными системами жидких сред, смещая равновесие в кислую сторону. Хлорид аммония иногда вводят внутривенно, однако ионы NH_4^+ отличаются высокой токсичностью, поэтому данная процедура может быть опасна. В связи с этим хлорид аммония заменяют другим препаратом — *гидрохлоридом лизина*.

Измерение и оценка нарушений кислотно-щелочного равновесия в клинике

Назначить соответствующее лечение возможно лишь при правильной постановке диагноза. Простые виды нарушений кислотно-щелочного равновесия, изложенные ранее, могут быть диагностированы на основании анализа трех параметров, определенных в образце артериальной крови: pH, концентрации бикарбонатов в плазме и P_{CO_2}.

Диагноз простых нарушений кислотно-щелочного равновесия включает несколько этапов (рис. 30–10). Исследованием pH можно определить характер нарушения (является ли оно ацидозом или алкалозом): pH < 7,4 указывает на наличие ацидоза, pH > 7,4 свидетельствует об алкалозе.

На втором этапе необходимо исследовать P_{CO_2} и концентрацию ионов HCO_3^- в плазме. В норме величина P_{CO_2} соответствует 40 мм рт. ст., а концентрация ионов HCO_3^- равна 24 мэкв/л. Если нарушение квалифицировано как ацидоз и значение P_{CO_2} в плазме повышено, состояние следует расценивать как дыхательный ацидоз. После компенсации почками концентрация ионов HCO_3^- в плазме должна иметь тенденцию превышать нормальную величину, поэтому *при простом дыхательном ацидозе ожидается получение следующих результатов: снижение величины pH плазмы, уменьшение P_{CO_2} и повышение концентрация ионов HCO_3^-*.

Для метаболического ацидоза также характерно снижение pH плазмы. Тем не менее, при данном виде нарушений главным является снижение концентрации ионов HCO_3^- в плазме, поэтому ацидоз следует считать метаболическим, если при низком уровне pH наблюдается пониженное

содержание бикарбонатов. При простом метаболическом ацидозе значение Pco_2 снижено вследствие частичной дыхательной компенсации, что отличает данное нарушение от дыхательного ацидоза, при котором Pco_2 возрастает, поэтому *при простом метаболическом ацидозе следует ожидать снижения всех параметров: уровня pH, концентрации бикарбонатов в плазме и после частичной дыхательной компенсации — уменьшения значения Pco_2.*

Метод, с помощью которого определяют типы алкалоза, включает те же основные этапы. Вначале на основании увеличения pH плазмы устанавливается факт наличия алкалоза. Если увеличение pH связано с уменьшением Pco_2, это свидетельствует в пользу дыхательного компонента алкалоза. Если повышение pH связано с возрастанием содержания ионов HCO_3^-, нарушение следует считать метаболическим алкалозом, поэтому *при простом дыхательном алкалозе следует ожидать выявление повышенного pH, сниженных показателей Pco_2 и ионов HCO_3^- в плазме. При простом метаболическом алкалозе следует ожидать повышения всех перечисленных параметров: значений pH, концентрации бикарбонатов в плазме и Pco_2.*

Смешанные нарушения кислотно-щелочного равновесия. Диагностика с помощью специальной номограммы

В некоторых случаях нарушения кислотно-щелочного равновесия не сопровождаются компенсирующими реакциями, соответствующими данной патологии. Возникающая патология носит название *смешанных нарушений кислотно-щелочного равновесия.* Это означает, что возникновение расстройств связано с двумя или более причинами. Например, состояние больного с низким уровнем pH в плазме следует расценивать как ацидоз. Если нарушение опосредовано метаболическими расстройствами, оно будет сопровождаться снижением содержания ионов HCO_3^- и после соответствующей компенсации — низким уровнем Pco_2. Тем не менее, если низкий уровень pH и концентрации ионов HCO_3^- сочетается с повышенным значением Pco_2 в плазме, следует заподозрить наличие сразу обоих компонентов: дыхательного и метаболического. На этом основании расстройство следует отнести к смешанному ацидозу. Подобное состояние может развиться, например, у больного эмфиземой легких (дыхательный ацидоз) при острой потере бикарбонатов из желудочно-кишечного тракта в связи с диареей (метаболический ацидоз).

Удобным способом диагностики нарушений кислотно-щелочного равновесия служит использование специальной номограммы (рис. 30–11). Эта номограмма может применяться для определения типа ацидоза или алкалоза, а также степени их выраженности. Точки, в которых пересекаются значения pH, концентрации ионов HCO_3^- и Pco_2, построены на основании расчетов, определенных уравнением Гендерсона–Хассельбаха. Центральная часть, помеченная незакрашенным овалом, включает пределы колебаний нормальных значений. Затененные области номограммы соответствуют значениям компенсации простых нарушений кислотно-щелочного равновесия в пределах 95% доверительного интервала.

Использовать эту номограмму можно только с учетом допущения, что с момента начала нарушения кислотно-щелочного равновесия до развития корригирующих реакций прошло достаточно времени. Необходимый промежуток времени для полноценной коррекции расстройств составляет 6–12 ч для дыхательной компенсации первичных метаболических нарушений и 3–5 сут для метаболической компенсации дыхательных расстройств. Если полученные данные находятся в пределах затененной площади, предполагается наличие простого нарушения кислотно-щелочного равновесия. И наоборот, если величина pH, концентрация бикарбонатов или Pco_2 лежат за пределами затененной области, следует предположить смешанный характер нарушений.

Важно, что нарушение *не всегда* носит простой характер, даже если значения находятся в затененной области номограммы. С учетом перечисленных особенностей использование подобных номограмм может быть полезным для быстрой оценки характера и тяжести нарушений кислотно-щелочного равновесия.

Допустим, например, что в образце плазмы, полученной из артериальной крови больного, выявлены следующие особенности: pH 7,30, концентрация ионов HCO_3^- 12,0 мэкв/л, Pco_2 25 мм рт. ст. Перенеся полученные данные на номограмму, увидим, что состояние представляет собой простой метаболический ацидоз с адекватной дыхательной компенсацией, благодаря которой значение Pco_2 снижается от нормы 40 мм рт. ст. до 25 мм рт. ст.

Вторым примером будет плазма другого больного: pH 7,15, концентрация ионов HCO_3^- 7 мэкв/л, Pco_2 50 мм рт. ст. В этом случае у больного наблюдается состояние ацидоза с метаболическим компонентом, поскольку концентрация бикарбонатов в плазме ниже нормального значения, составляющего 24 мэкв/л. Тем не менее, механизм дыхательной компенсации расстройства, который должен снизить Pco_2, отсутствует, т.к. значение Pco_2 немного выше нормальной величины 40 мм рт. ст. Выявленное состояние соответствует смешанному нарушению кислотно-щелочного равновесия в виде метаболического ацидоза с дыхательным компонентом.

Номограмма нарушений кислотно-щелочного равновесия позволяет быстро оценить вариант и тяжесть нарушений, приводящих к изменениям pH, Pco_2 и содержания бикарбонатов в плазме. Важную роль в клинике играют анамнез, а также результаты других исследований, с помощью которых можно установить причины нарушений кислотно-щелочного равновесия.

Использование анионного интервала для диагностики нарушений кислотно-щелочного равновесия

Для поддержания электронейтральности концентрации анионов и катионов в плазме должны быть равны друг другу, поэтому в действительности понятия «анионный интервал плазмы» не существует. Тем не менее, в клинической лаборатории измеряют содержание лишь некоторых катионов и анионов. Из катионов обычно исследуют содержание ионов Na^+, из анионов — Cl^- и HCO_3^-. Термин *«анионный интервал»* означает разность между содержанием неизмеряемых при обычных исследованиях анионов и катионов. Его рассчитывают по формуле:

$$\text{Анионный интервал плазмы} = [Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-] = 144 - 24 - 108 = 10 \text{ мэкв/л}.$$

Значение анионного интервала увеличивается, если повышается содержание неизмеряемых анионов или, напротив, снижается содержание неизмеряемых катионов. К наиболее важным неизмеряемым катионам относят кальций, магний и калий, а к основным неизмеряемым анионам — альбумин, фосфаты, сульфаты и другие органические ионы. Как правило, содержание этих анионов выше концентрации катионов, и анионный интервал колеблется в пределах 8–16 мэкв/л.

Исследование анионного интервала плазмы главным образом используют в диагностике различных вариантов метаболического ацидоза. При метаболическом ацидозе содержание ионов HCO_3^- в плазме снижено. Если концентрация натрия в плазме не изменяется, то содержание анионов (Cl^- или другого неизмеряемого аниона) должно возрасти для поддержания электронейтральности. Если увеличение концентрации ионов Cl^- в плазме происходит пропорционально падению содержания бикарбонатов, значение анионного интервала сохранится в пределах нормы. Такое состояние часто называют *гиперхлоремическим метаболическим ацидозом.*

Если снижение содержания ионов HCO_3^- в плазме не сопровождается увеличением концентрации ионов Cl^-, уровень неизмеряемых анионов должен повышаться и сопровождаться увеличением анионного интервала. Метаболический ацидоз, вызванный избытком нелетучих кислот (кроме HCl), например молочной или кетоновых, сопровождается увеличением анионного интервала, поскольку недостаток бикарбоната не компенсируется равным количеством ионов Cl^-. Некоторые примеры метаболического ацидоза с нормальным или увеличенным анионным интервалом приведены в табл. 30–4. Вычисляя анионный интервал, можно ограничить круг возможных причин развития метаболического ацидоза.

Литература

Alpern R.J. Renal acidification mechanisms. In: Brenner B.M. (ed): The Kidney, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, p. 455–519.

Capasso G., Unwin R., Rizzo M. et al. Bicarbonate transport along the loop of Henle: molecular mechanisms and regulation. J Nephrol 15 (Suppl 5):S88, 2002.

Decoursey T.E. Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways. Physiol Rev 83:475, 2003.

Gennari F.J., Maddox D.A. Renal regulation of acid-base homeostasis. In: Seldin D.W., Giebisch G (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, p. 2015–2054.

Good D.W. Ammonium transport by the thick ascending limb of Henle's loop. Ann Rev Physiol 56:623, 1994.

Igarashi I., Sekine T., Inatomi J., Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 13:2171, 2002.

Karet F.E. Inherited distal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 13:2178, 2002.

Laffey J.G., Kavanagh B.P. Hypocapnia. N Engl J Med 347:43, 2002.

Lemann J. Jr., Bushinsky D.A., Hamm L.L. Bone buffering of acid and base in humans. Am J Physiol Renal Physiol 285:F811, 2003.

Madias N.E., Adrogue H.J. Cross-talk between two organs: how the kidney responds to disruption of acid-base balance by the lung. Nephron Physiol 93:61, 2003.

Wagner C.A., Geibel J.P. Acid-base transport in the collecting duct. J Nephrol 15 (Suppl 5):S112, 2002.

Wesson D.E., Alpern R.J., Seldin D.W. Clinical syndromes of metabolic alkalosis. In: Seldin D.W., Giebisch G. (eds): The Kidney — Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp. 2055–2072.

White N.H. Management of diabetic ketoacidosis. Rev Endocr Metab Disord 4:343, 2003.

Заболевания почек и мочегонные средства

Мочегонные средства и механизмы их действия

Мочегонные средства, или диуретики, — это препараты, которые увеличивают количество выделяемой мочи. Большинство диуретиков также увеличивают выделение с мочой растворенных веществ, особенно натрия и хлора. В клинике преимущественно используют средства, уменьшающие реабсорбцию натрия в канальцах и вызывающие натрийурез (усиленное выделение натрия), что, в свою очередь, повышает диурез (усиленное выделение воды), т.е. в большинстве случаев увеличение выделения воды — вторичный процесс, возникающий вследствие низкой реабсорбции натрия в канальцах. Ионы Na^+, остающиеся в просвете канальцев, создают высокое осмотическое давление, которое препятствует реабсорбции воды. Поскольку канальцевая реабсорбция многих растворенных веществ (ионов калия, хлора, магния и кальция) по отношению к реабсорбции натрия вторична, прием ряда мочегонных препаратов также увеличивает выделение этих веществ с мочой.

Наиболее часто диуретики применяют для снижения объема внеклеточной жидкости, что особенно важно при заболеваниях, сопровождающихся отеками или повышением артериального давления. Потеря организмом натрия уменьшает в основном объем внеклеточной жидкости, поэтому показаниями к применению мочегонных средств служат состояния, при которых объем внеклеточной жидкости увеличен (см. главу 25).

Некоторые диуретики способны увеличить выделение мочи более чем в 20 раз уже через несколько минут после введения. Однако эффективность воздействия большинства препаратов на выделение почками соли и воды снижается в течение нескольких суток от начала их регулярного приема (рис. 31–1), что является следствием активации других компенсаторных реакций. Эти ответы развиваются вследствие снижения объема внеклеточной жидкости, что часто сопровождается снижением артериального давления и скорости клубочковой фильтрации, увеличением секреции ренина и образованием ангиотензина II. Развитие подобных реакций в итоге уменьшает влияние диуретиков на выделение мочи. Итак, восстановление гомеостаза, при котором выделение мочи станет равным поступлению жидкости в организм, произойдет лишь после снижения показателей артериального давления и объема внеклеточной жидкости и, соответственно, уменьшения выраженности симптомов, проявляющихся в виде артериальной гипертонии или отеков, явившихся поводом для назначения диуретиков.

Множество диуретиков, используемых в клинике, имеют разные механизмы действия и, следовательно, снижают реабсорбцию в различных сегментах канальцевой системы нефрона. Классификация мочегонных средств и механизмов их действия приведены в табл. 31–1.

Осмотические диуретики снижают реабсорбцию воды, увеличивая осмотическое давление жидкости в просвете канальца

Введение в кровоток крови веществ, которые плохо реабсорбируются в канальцах, например мочевины, маннитола и сахарозы, вызывает увели-

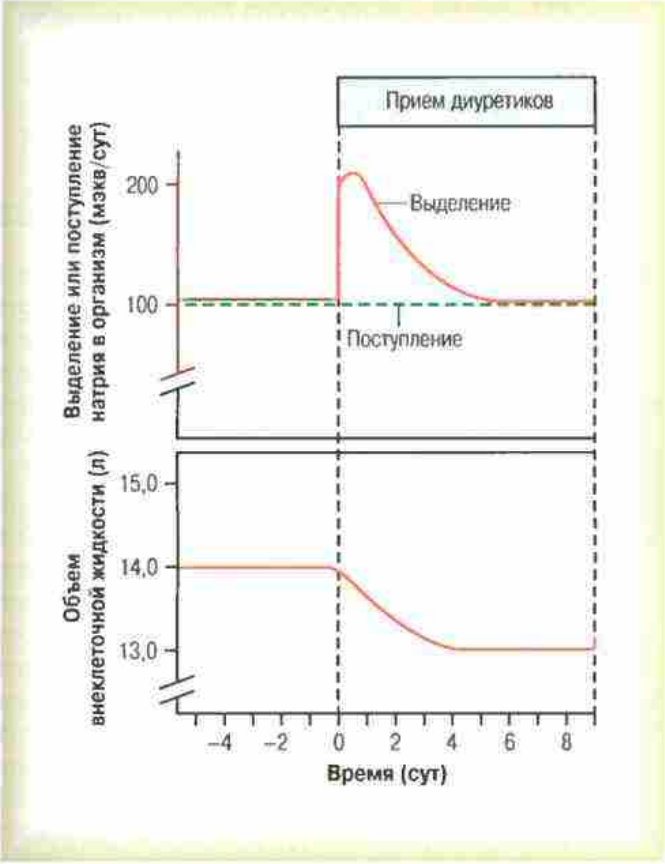


Рис. 31–1

Выделение натрия и состояние объема внеклеточной жидкости при приеме диуретиков. Резкое увеличение выделения натрия сопровождается уменьшением объема внеклеточной жидкости. При постоянном уровне поступления натрия в организм уровень его выделения благодаря механизмам компенсации становится равен поступившему количеству

чение выделения молекул этих осмотически активных веществ в просвет канальцев. Высокое осмотическое давление, вызванное этими веществами, существенно снижает реабсорбцию воды, способствуя попаданию большого количества жидкости в конечную мочу.

Большой объем мочи также образуется при определенных заболеваниях, когда избыток растворенных веществ не способен реабсорбироваться из просвета канальцев. Например, при увеличении концентрации глюкозы в крови, достигающей высокого уровня при сахарном диабете, ее высокая фильтрационная нагрузка превышает возможность клеток канальцев реабсорбировать это вещество из жидкости внутри просвета канальцев, т.е. превышает значение *максимального транспорта* для глюкозы. При содержании глюкозы в плазме порядка 250 мг/дл клетки эпителия канальцев способны лишь ненамного усилить реабсорбцию. Избыток глюкозы остается в просвете канальца, она действует подобно осмотическим диуретикам, вызывая быструю потерю жидкости с выделяемой мочой. У больных сахарным диабетом повышенное выделение мочи уравновешивается высоким уровнем потребления жидкости благодаря активации механизма жажды.

Петлевые диуретики уменьшают активную реабсорбцию ионов натрия, хлора и калия в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле

Фуросемид, *этакриновая кислота* и *буметанид* — мощные мочегонные средства, которые уменьшают активную реабсорбцию в толстом восходящем отделе петли Генле, блокируя деятельность переносчика, расположенного на апикальной мембране клеток эпителия канальцев и совместно транспортирующего 1 ион Na^+, 2 иона Cl^- и 1 ион K^+. Эти диуретики являются наиболее эффективными препаратами, используемыми в клинике.

Табл. 31–1

Классификация диуретиков, механизм действия, область приложения в канальцевой системе нефрона

Тип диуретика	Механизм действия	Область приложения в канальцевой системе
Осмотические (маннитол)	Тормозит реабсорбцию воды и растворенных веществ, увеличивая осмолярность жидкости в просвете канальцев	В основном проксимальные канальцы
Петлевые (фуросемид, буметанид)	Тормозят деятельность переносчика, совместно транспортирующего ионы Na^+, Cl^-, K^+ на апикальной мембране клеток эпителия канальцев	Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле
Тиазидные (гидрохлортиазид, хлортиазид)	Тормозят котранспорт ионов Na^+, Cl^- на апикальной мембране клеток эпителия канальцев	Начальный отдел дистальных канальцев
Ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид)	Тормозят секрецию ионов H^+ и реабсорбцию ионов HCO_3^-, что снижает реабсорбцию ионов Na^+	Проксимальные канальцы
Антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон)	Тормозят действие альдостерона на рецепторы в эпителии канальцев, снижают реабсорбцию ионов Na^+, уменьшают секрецию ионов K^+	Собирательные трубочки
Блокаторы натриевых каналов (триамтерен, амилорид)	Блокируют вход ионов Na^+ через натриевые каналы апикальной мембраны, уменьшают реабсорбцию ионов Na^+ и секрецию ионов K^+	Собирательные трубочки

Блокируя активный котранспортный механизм в петле Генле, петлевые диуретики увеличивают выделение с мочой ионов Na^+, Cl^-, K^+, других электролитов, а также воды по двум причинам: (1) существенно увеличивают количество растворенных веществ в просвете дистальных сегментов нефрона, действуя как осмотические вещества, препятствуя таким образом реабсорбции воды; (2) влияют на противоточно-множительную систему, уменьшая поглощение ионов из петли Генле в мозговое вещество почки, снижая таким образом в нем осмолярность межклеточной жидкости. Благодаря этому свойству диуретики нарушают способность почек формировать концентрированную или разведенную мочу. Образование разведенной мочи нарушается вследствие снижения реабсорбции ионов Na^+ и Cl^- в петле Генле, что способствует выделению большого количества этих ионов, а также соответствующего объема жидкости с конечной мочой. Способность почек концентрировать мочу нарушается вследствие снижения содержания этих ионов, а следовательно, и низкой осмолярности межклеточной жидкости в мозговом веществе почки, поэтому снижается реабсорбция жидкости в собирательных протоках и, как следствие, уменьшается способность почек образовывать максимально концентрированную мочу. Кроме того, снижение осмолярности в мозговом веществе уменьшает реабсорбцию воды в нисходящем отделе петли Генле. Таким образом, при использовании диуретиков в конечную мочу может поступать до 20–30% жидкости, прошедшей почечный фильтр, благодаря чему при необходимости можно в течение нескольких минут увеличить выделение мочи по сравнению с нормой в 25 раз.

Тиазидные диуретики тормозят реабсорбцию натрия и хлора в начальном отделе дистальных канальцев

Тиазидные производные, например хлортиазид, действуют главным образом в начальном отделе дистальных канальцев, блокируя котранспорт натрия и хлора через апикальную мембрану клеток эпителия почечных канальцев. При благоприятных условиях эти препараты способствуют выведению 5–10% жидкости, прошедшей через почечный фильтр, что примерно соответствует объему жидкости, реабсорбируемой с ионами Na^+ в дистальных канальцах.

Ингибиторы карбоангидразы блокируют реабсорбцию натрия и бикарбонатов в проксимальных канальцах

Ацетазоламид тормозит активность фермента *карбоангидразы*, который необходим для реабсорбции бикарбонатов в проксимальном канальце (см. главу 30). Область проксимального канальца, где этот фермент присутствует в изобилии, является основной точкой приложения препаратов ингибиторов карбоангидразы. Их влияние может также распространяться и на другие отделы нефрона, например на вставочные клетки собирательных трубочек, где карбоангидраза также присутствует.

Поскольку секреция протонов и реабсорбция бикарбоната в проксимальных трубочках происходят совместно с ионами Na^+ благодаря механизму контртранспорта, уменьшение реабсорбции бикарбонатов происходит совместно с ее снижением для натрия. Блокада переноса ионов Na^+ и бикарбонатов через мембрану эпителиоцитов оставляет эти ионы в просвете канальцев, где они действуют как осмотические диуретики. Очевидным недостатком препаратов этой группы является их способность в той или иной степени вызывать ацидоз вследствие выраженных потерь бикарбонатов с мочой.

Конкурентные антагонисты альдостерона снижают реабсорбцию натрия и секрецию калия в собирательных трубочках

Спиронолактон и *эплеренон* — антагонисты альдостерона, которые конкурируют с альдостероном за рецепторные участки в эпителии собирательных трубочек и, следовательно, способны уменьшать реабсорбцию натрия и секрецию калия в этом сегменте нефрона. Вследствие такого влияния натрий остается в просвете трубочек, действуя как осмотический диуретик. В результате происходит усиленное выделение натрия вместе с водой. Поскольку эти препараты также препятствуют усилению альдостероном секреции калия в просвет канальцев, выделение калия с мочой снижается. Антагонисты альдостерона также вызывают перемещение калия из клеток во внеклеточную жидкость. В некоторых случаях это способствует чрезмерному увеличению концентрации калия в жидких средах. По этой причине спиронолактон и другие антагонисты альдостерона называют *калий-сберегающими мочегонными средствами*. Другие мочегонные средства, напротив, в основном вызывают потерю калия с мочой.

Диуретики, блокирующие натриевые каналы в собирательных трубочках, снижают реабсорбцию натрия

Амилорид и *триамтерен*, подобно спиронолактону, также тормозят реабсорбцию натрия и секрецию калия в собирательных трубочках. Эти препараты, однако, непосредственно препятствуют входу натрия в клетку, блокируя каналы на апикальной мембране. Снижение поступления натрия через апикальную мембрану эпителиоцитов собирательных трубочек уменьшает и транспорт ионов Na^+/K^+-насосом на базолатеральной мембране клеток. Перенос калия с помощью насоса в клетку уменьшается, что в ито-

ге уменьшает секрецию ионов K^+ в жидкость внутри просвета канальцев и выделение их с мочой. По этой причине блокаторы натриевых каналов относят к группе калий-сберегающих диуретиков.

Заболевания почек

Патология почек среди других заболеваний является одной из наиболее распространенных причин смерти и нетрудоспособности людей во многих странах мира. Например, в 2004 г. среди взрослого населения в США насчитывалось более 20 млн случаев хронических заболеваний почек.

Тяжелую патологию почек можно подразделить на две основные категории: (1) *острую почечную недостаточность*, при которой почки резко прекращают или почти полностью снижают функциональную активность, которая, однако, может быть восстановлена практически до нормы; (2) *хроническую почечную недостаточность*, при которой происходит постепенная потеря активности все большего числа нефронов, приводящая к снижению функции почек. Перечисленные категории включают множество заболеваний, поражающих сосуды почек, клубочки, канальцевую систему, межклеточное вещество, а также части мочевыводящей системы, расположенные вне почек, включая патологию мочеточников и мочевого пузыря. В этой главе рассматриваются отдельные физиологические нарушения, которые встречаются как при тяжелой, так и при незначительной патологии почек.

Острая почечная недостаточность

Причины острой почечной недостаточности могут быть подразделены на три основные категории.

1. Острая почечная недостаточность, возникшая вследствие снижения кровоснабжения почек. Это состояние часто называют *преренальной формой острой почечной недостаточности*, т.к. причиной являются нарушения гемодинамики, которые возникают *выше ворот* почки. Преренальная форма может быть следствием сердечной недостаточности со снижением сердечного выброса и артериального давления, а также состояний, при которых происходит снижение объема циркулирующей крови и падение давления, возникающих, например, при тяжелой кровопотере.
2. *Интраренальная форма острой почечной недостаточности*, которая является следствием патологии структур почек, в том числе поражения почечных сосудов, клубочков или канальцевой системы.

Табл. 31–2

Перечень причин развития преренальной формы острой почечной недостаточности

Снижение объема циркулирующей крови
Кровотечение (травматическое, в результате хирургических вмешательств, послеродовое, желудочно-кишечное)
Диарея или рвота
Ожоги
Сердечная недостаточность
Инфаркт миокарда
Поражение клапанного аппарата
Периферическая вазодилатация, ведущая к снижению давления
Анафилактический шок
Анестезия
Сепсис, тяжелые инфекции
Первичные нарушения гемодинамики почек
Стеноз, эмболия, тромбоз почечной артерии

Табл. 31–3

Некоторые причины развития интраренальной формы острой почечной недостаточности

Поражение небольших сосудов и/или почечных клубочков
Васкулиты (узелковый периартериит)
Атероэмболия
Злокачественная форма гипертонической болезни
Острый гломерулонефрит
Повреждение эпителия канальцев (некроз почечных канальцев)
Острый канальцевый некроз вследствие ишемии почки
Острый канальцевый некроз, развившийся вследствие токсического поражения (тяжелые металлы, этиленгликоль, инсектициды, отравление грибами, четыреххлористым углеродом)
Поражение паренхимы почки
Острый пиелонефрит
Острый аллергический интерстициальный нефрит

3. *Постренальная форма острой почечной недостаточности*, включающая патологию мочевыводящих путей от почечных лоханок до мочевого пузыря и уретры. Наиболее частыми причинами развития почечной недостаточности являются физические препятствия оттоку мочи в виде мочевых камней, расположенные за пределами почек и образованных в результате осаждения солей кальция, уратов и цистина.

Преренальная форма острой почечной недостаточности, вызванная снижением притока крови к почкам

В норме почки обильно кровоснабжаются, получая 1100 мл крови в минуту, что составляет около 20–25% сердечного выброса. Основной целью столь высокого значительного кровоснабжения является обеспечение высокого уровня фильтрации плазмы в клубочках, что необходимо для эффективной регуляции объемов жидких сред и концентрации растворенных веществ. Следова-

тельно, низкий приток крови к почкам обычно сопровождается уменьшением СКФ, уменьшая выделение мочи и растворенных веществ, поэтому при снижении притока крови к почкам возникает *олигурия*, означающая, что выделение мочи находится ниже уровня поступления в организм воды и растворенных веществ, которые накапливаются в жидких средах. При значительном снижении притока крови к почкам выделение мочи может полностью прекратиться; такое состояние называют *анурией*.

До тех пор пока уровень притока крови к почкам не станет ниже 20–25% нормальной величины, состояние острой почечной недостаточности является обратимым, если приток крови к почкам удается восстановить до развития повреждений клеток. Структуры почек отличаются от других тканей сравнительно большей устойчивостью к снижению кровотока, обусловленной следующим: уменьшение притока крови к почкам сопровождается снижением СКФ и общего количества ионов Na^+, а также воды и других электролитов, прошедших через почечный фильтр. В свою очередь, снижается количество NaCl, которое необходимо реабсорбировать в канальцах, а следовательно, значительно уменьшается доля основных затрат кислорода и энергии, в норме расходуемых тканью почки, поэтому при снижении притока крови к почкам и падении СКФ потребность тканей почки в кислороде также снижается. При СКФ, равной нулю, потребление кислорода в клетках, перестающих реабсорбировать натрий, достигает минимального уровня, необходимого лишь для поддержания жизнедеятельности. Если кровоток становится ниже этой величины, составляющей, как правило, 20–25% нормы, в клетках почечной ткани развивается состояние гипоксии, при затяжном характере ведущее к повреждению и гибели, в особенности эпителия канальцев. Если преренальная причина острой почечной недостаточности не устраняется в течение нескольких часов и ишемия почки продолжается, не исключена возможность развития другой формы острой почечной недостаточности — интраренальной (рассматривается далее). Резкое снижение притока крови к почкам является наиболее частой причиной острой почечной недостаточности. Перечень наиболее типичной патологии, сопровождающейся преренальной формой острой почечной недостаточности, приведен в табл. 31–2.

Интраренальная форма острой почечной недостаточности, вызванная нарушениями почечных структур

Нарушения внутри почек, при которых резко снижается выделение мочи, относят к *интраренальной форме острой почечной недостаточности*, которую в соответствии с местом возникновения патологии подразделяют на форму: (1) при которой повреждаются клубочки или другие небольшие сосуды почки; (2) связанную с повреждением эпителия канальцев; (3) возникшую в связи с повреждением межклеточного пространства почечной ткани. Поскольку между кровеносными сосудами почек и канальцевой системой существует функциональная взаимосвязь, поражения сосудистой системы почек могут приводить к нарушениям в канальцах; и наоборот, первичная патология канальцев способна вызывать нарушения в сосудах почки. Причины интраренальной формы острой почечной недостаточности перечислены в табл. 31–3.

Острая почечная недостаточность при гломерулонефрите. Острый гломерулонефрит является *интраренальной формой* почечной недостаточности, вызванной стойкой иммунопатологической реакцией, повреждающей почечные клубочки. Примерно в 95% случаев это заболевание развивается у больных, перенесших 1–3 нед ранее заболевание различной локализации, вызванное стрептококками типа Аβ. Причиной могут служить перенесенные фарингит, тонзиллит, а также стрептококковая инфекция кожи. Однако повреждающим фактором является не сама инфекция, а сформировавшиеся несколько недель спустя устойчивые комплексы между инфекционными антигенами и антителами к стрептококкам. Циркулирующие в плазме комплексы улавливаются клубочками, оседая преимущественно на базальной мембране почечного фильтра.

Как только устойчивый комплекс откладывается в клубочках, в этой области возникает усиленное деление различных клеток, особенно мезангиальных, расположенных между эндотелием и эпителиоцитами. Кроме того, клубочками захватывается множество лейкоцитов. В результате развития этой воспалительной реакции многие клубочки блокируются, а те, что сохраняют просвет, обычно становятся чрезмерно проницаемыми как для белка, так и для эритроцитов, которые просачиваются в первичную мочу. В тяжелых случаях возникает резкое снижение клубочковой фильтрации вплоть до полной остановки.

Острое воспаление клубочков обычно стихает в течение примерно 2 нед. Полное восстановление функций почек в большинстве случаев происходит в течение ближайших недель или месяцев. Тем не менее, иногда вслед за восстановлением функции возникает разрушение клубочков, которое у небольшого числа больных носит неопределенно затяжной характер, постепенно приводя к развитию *хронической почечной недостаточности*.

Некроз почечных канальцев как причина острой почечной недостаточности. Другой причиной острой почечной недостаточности является *некроз почечных канальцев*. Под этим термином подразумевается разрушение эпителиоцитов канальцевой системы почки. Некоторыми наиболее распространенными причинами некроза являются: (1) тяжелая ишемия, в результате которой нарушается доставка необходимого количества кислорода и питательных веществ к клеткам эпителия канальцев; (2) яды, токсины или лекарственные препараты, разрушающие эпителиальные клетки канальцев.

Табл. 31–4

Перечень причин развития хронической почечной недостаточности

Нарушения обмена веществ
- Сахарный диабет
- Ожирение
- Амилоидоз

Гипертоническая болезнь

Заболевания сосудов почек
- Атеросклероз
- Гипертонический нефросклероз

Иммунные нарушения
- Гломерулонефрит
- Узелковый периартериит
- Системная красная волчанка

Инфекции
- Пиелонефрит
- Туберкулез

Нарушения функции канальцев
- Нефротоксические вещества (анальгетики, тяжелые металлы)

Заболевания мочевыводящих путей
- Почечнокаменная болезнь
- Гипертрофия предстательной железы
- Сужение уретры

Врожденные заболевания
- Поликистоз почек
- Врожденное отсутствие почечной ткани (гипоплазия почек)

Рис. 31–2

Порочный круг, к развитию которого может привести первичная патология почек. Потеря нефронов в связи с заболеванием может способствовать увеличению давления и кровотока в сохранившихся клубочковых капиллярах, что в итоге способствует их поражению путем постепенного склерозирования и приводит к новым потерям

Тяжелая ишемия почек вызывает некроз почечных канальцев. Тяжелое ишемическое поражение почек может быть следствием шока или другого нарушения, способного значительно ухудшить кровоснабжение в почке. Если ишемия носит выраженный и продолжительный характер и при этом доставка кислорода и питательных веществ к клеткам значительно нарушается, эпителиоциты почечных канальцев могут быть повреждены или даже полностью уничтожены. Масса «слущенных» погибших клеток механически перекрывает просвет канальцевой системы множества нефронов, препятствуя отделению из них мочи. Несмотря на восстановление кровотока, выделение мочи из блокированных нефронов не восстановится до тех пор, пока это препятствие не будет устранено. Наиболее частой причиной ишемического поражения, о чем уже упоминалось, является преренальная форма острой почечной недостаточности, развившаяся вследствие шока.

Некроз почечных канальцев, вызванный токсинами и лекарственными препаратами. Существует обширный список почечных ядов и лекарственных средств, способных повреждать эпителий канальцев и вызывать острую почечную недостаточность. Перечислим некоторые из них: *четыреххлористый углерод*, *тяжелые металлы* (например, ртуть и свинец), *этиленгликоль* (основной компонент антифризов), различные *инсектициды*, *лекарственные препараты*, используемые в качестве антибиотиков (например, тетрациклины) и *цис*-платина, применяемая для лечения определенных злокачественных новообразований. Каждое из этих веществ обладает специфическим токсическим воздействием на эпителий канальцев и вызывает гибель многих клеток. Погибшие эпителиальные клетки, отслаиваясь от базальной мембраны, перекрывают просвет канальцев. В некоторых случаях целостность базальной мембраны также нарушается. Если же она остается неповрежденной, то в течение 10–20 сут за счет вновь образованных клеток может произойти полное восстановление эпителиальной выстилки.

Постренальная форма острой почечной недостаточности, вызванная нарушениями со стороны мочевыводящих путей

Многочисленные нарушения, возникающие в мочевыводящих путях, полностью или частично препятствуют оттоку мочи, приводя к острой почечной недостаточности, несмотря на то, что и кровоснабжение, и другие функции почек изначально не изменены. Если выделение мочи снижается только в одной почке, существенных изменений в составе жидких сред организма не произойдет, поскольку противоположная почка способна увеличить выделение мочи настолько, чтобы на относительно нормальном уровне поддерживать объем внеклеточной жидкости, а также содержание электролитов и других растворенных в ней веществ. При такой форме почечной недостаточности функция почек может

Табл. 31–5

Наиболее частые причины развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности

Заболевание	Общий процент больных
Сахарный диабет	44
Гипертоническая болезнь	26
Гломерулонефрит	8
Поликистоз почек	2
Другие/неизвестные	20

быть восстановлена, если основная причина будет устранена в течение нескольких часов. Хроническое нарушение оттока из мочевыводящих путей, которое продолжается в течение нескольких дней или недель, может привести к необратимому повреждению почечных структур. Некоторыми причинами постренальной формы острой почечной недостаточности являются: (1) двусторонняя блокада почечных лоханок или мочеточников, вызванная камнями больших размеров или сгустками крови; (2) препятствие, расположенное в мочевом пузыре; (3) препятствие при выделении мочи из уретры.

Влияние острой почечной недостаточности на физиологические механизмы

Основным физиологическим эффектом острой почечной недостаточности является задержка воды, продуктов метаболизма и электролитов в плазме и внеклеточной жидкости, которая может способствовать увеличению объема и, как следствие, развитию отеков и артериальной гипертонии. Тем не менее, часто наиболее опасным осложнением у больных с острой почечной недостаточностью является чрезмерная задержка калия, поскольку увеличение его концентрации в плазме до уровня более 8 мэкв/л (гиперкалиемия) может быть смертельно опасным. Поскольку почки также не в состоянии выделять достаточное количество ионов водорода, у больных с острой почечной недостаточностью развивается метаболический ацидоз, который может привести к гибели или усугубить состояние, вызванное гиперкалиемией.

При тяжелой острой почечной недостаточности возникает анурия. Если функция почек не будет восстановлена или не будет проведен гемодиализ с помощью аппарата «искусственная почка», который освободит организм от избытка жидкости, электролитов и продуктов обмена, больной погибнет через 8–14 сут. Другие изменения, которые являются следствием снижения выделения мочи, а также лечение с помощью аппарата «искусственная почка» обсуждаются в следующем разделе, посвященном хронической почечной недостаточности.

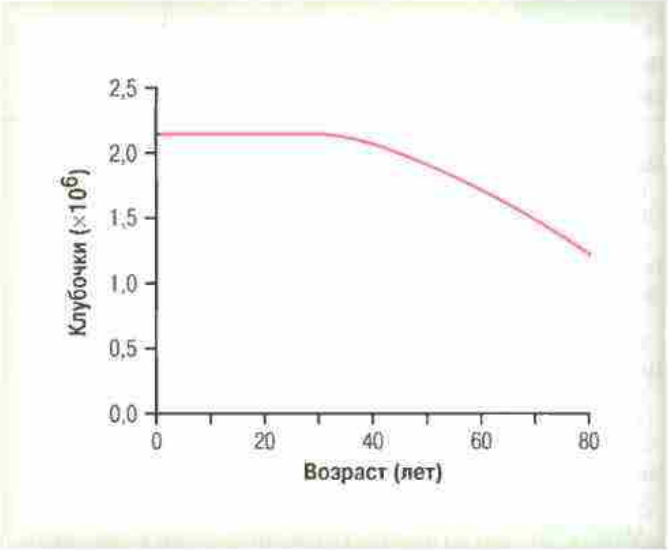


Рис. 31–3

Влияние процесса старения на число функционирующих клубочков

Хроническая почечная недостаточность. Необратимое уменьшение числа функционирующих нефронов

Хроническая почечная недостаточность является следствием постепенной и необратимой потери значительного числа функционирующих нефронов. Тяжелая клиническая симптоматика часто выявляется только при снижении на 70–75% количества функционирующих нефронов. Таким образом, пока количество действующих в почках нефронов не снизится до 20–25% нормы, концентрация большинства электролитов и показатели объема жидких сред будут поддерживаться в пределах нормальных значений.

В табл. 31–4 приведены основные причины развития хронической почечной недостаточности. В общих чертах: острая и хроническая почечная недостаточность могут возникать в результате нарушений со стороны кровеносных сосудов, клубочков, почечных канальцев, межклеточного вещества и мочевыводящих путей. Несмотря на широкий спектр заболеваний, способных приводить к хронической почечной недостаточности, результат один — уменьшение числа функционирующих нефронов.

Порочный круг при хронической почечной недостаточности, ведущий к терминальной стадии

Во многих случаях изменения, первоначально возникшие в почках, играют ведущую роль в постепенном ухудшении ее функции и сопровождаются потерей нефронов, вынуждая по жизненным показаниям прибегать к лечению

методом диализа или операции по пересадке почки. Это состояние называют *терминальной стадией почечной недостаточности.*

Исследования на лабораторных животных показали, что хирургическое удаление больших частей почек первоначально вызывает адаптивные изменения в оставшихся нефронах, которые приводят к усилению кровоснабжения почечной ткани, увеличению СКФ и сопровождаются увеличением выделения мочи у сохранившихся нефронов. Точные механизмы, благодаря которым возникают указанные изменения, до конца не понятны. Они включают гипертрофию (рост различных структур у оставшихся нефронов), а также функциональные изменения, вследствие которых снижается сосудистое сопротивление и реабсорбция в канальцах. Эти адаптивные изменения позволяют больным выделить нормальное количество воды и растворенных веществ, даже когда масса почечной ткани составляет 20–25% нормы. Тем не менее, в течение нескольких лет функциональные изменения почек способны привести к дальнейшему повреждению оставшихся нефронов, особенно в области клубочков.

Причина этого дополнительного повреждения не известна, однако некоторые исследователи полагают, что она может частично обусловливаться высоким давлением или перерастяжением стенок оставшихся клубочков, возникающих в результате функциональной вазодилатации или повышения артериального давления. Постоянное увеличение давления, растяжение стенок небольших артериол и клубочков способно вызывать склерозирование этих сосудов (замену нормальной ткани соединительной). Развившиеся склеротические изменения в результате способны привести к облитерации просвета клубочка, способствуя дальнейшему ухудшению функции почек и новым адаптивным изменениям в оставшихся нефронах. Эти изменения приводят к замыканию порочного круга, что неминуемо заканчивается терминальной стадией хронической почечной недостаточности (рис. 31–2). Единственным способом, объективно замедляющим потерю почками своих функций, служит снижение артериального и гидростатического давления в клубочках, особенно если с этой целью используются такие лекарственные препараты, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты ангиотензина II.

В табл. 31–5 перечислены наиболее частые причины, которые приводят к терминальной стадии хронической почечной недостаточности. В начале 80-х годов XX века основной причиной этой патологии считали различные формы *гломерулонефрита.* В последнее время среди ведущих причин заболевания основную роль отводят *сахарному диабету* и *артериальной гипертонии,* на долю которых приходится около 70% всех случаев хронической почечной недостаточности.

Избыточная масса тела (ожирение) является наиболее важным фактором риска развития двух заболеваний — диабета и гипертонии, приводящих к терминальной стадии хронической почечной недостаточности. В главе 78 обсуждается вопрос о тесной связи диабета II типа с ожирением: около 90% всех случаев сахарного диабета возникает у лиц с избыточной массой тела. С ее увеличением связывают и основную причину артериальной гипертонии, отводя ожирению роль фактора существенного (65–75%) риска в развитии заболевания у взрослых. Фактор избыточной массы тела, помимо нарушений функции почек, связанных с диабетом и гипертонией, способен оказывать дополнительное или синергическое воздействие, угнетая деятельность почек у больных на фоне уже существующей почечной патологии.

Повреждение сосудов почки как причина хронической почечной недостаточности

К ишемии почечной ткани и некрозу может приводить разнообразная сосудистая патология. Наиболее часто встречаются: (1) *атеросклероз* крупных почечных артерий с постепенной склеротической облитерацией просвета; (2) *фибромускулярная гиперплазия* одной или нескольких крупных артерий почки, которая также вызывает сужение просвета; (3) *нефросклероз,* вызванный склеротическими повреждениями мелких артерий, артериол и клубочков.

Артеросклеротические или гиперпластические повреждения крупных артерий часто асимметричны, поражают одну почку в большей степени, вызывая таким образом нарушение функций с одной стороны. Повышение давления, аналогичное возникающему при гипертонии Голдблатта с поражением обеих почек, часто встречается у больных при одностороннем сужении почечной артерии, в то время как проходимость артерий с другой стороны не нарушена (см. главу 19).

Доброкачественный нефросклероз — наиболее распространенная форма патологии почек, которую обнаруживают у 70% умерших старше 60 лет. Этот тип поражения сосудов возникает в мелких междольковых артериях и приносящих артериолах клубочков. Полагают, что началом патологических изменений служит утечка белков плазмы через интиму этих сосудов, которая приводит к отложению фибриноидных масс в среднем слое сосудистой стенки. Стенка сосудов постепенно утолщается, просвет сужается в некоторых случаях настолько, что перекрывается полностью. Почти полное отсутствие коллате-

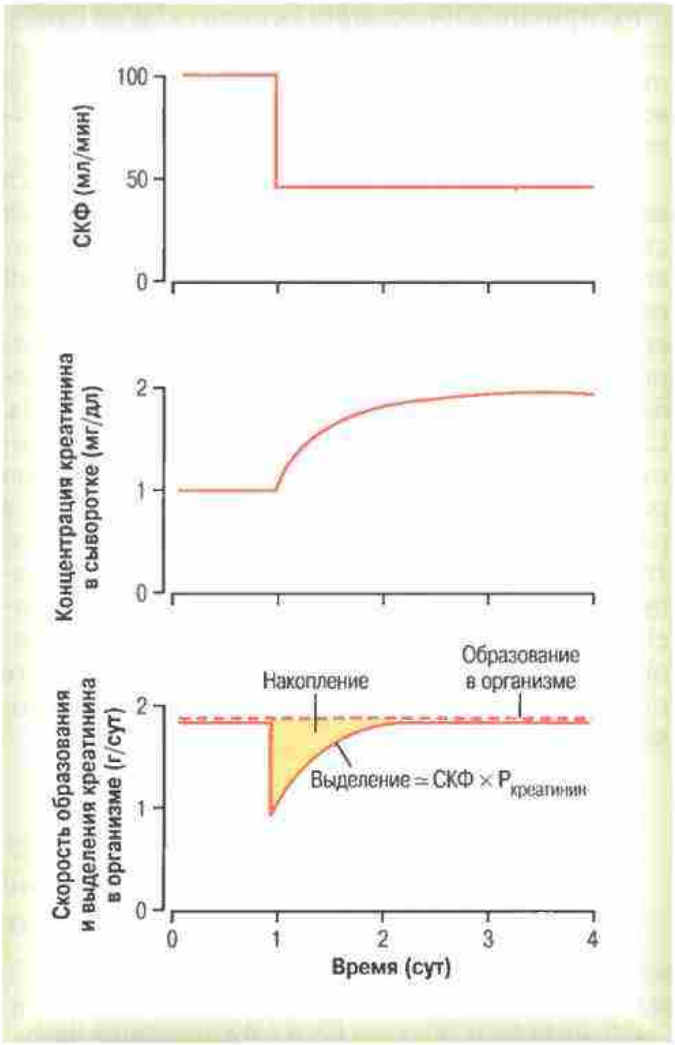


Рис. 31–4

Влияние уменьшения скорости клубочковой фильтрации в 2 раза на концентрацию креатинина в сыворотке и скорость выделения его с мочой при постоянной скорости образования креатинина в организме

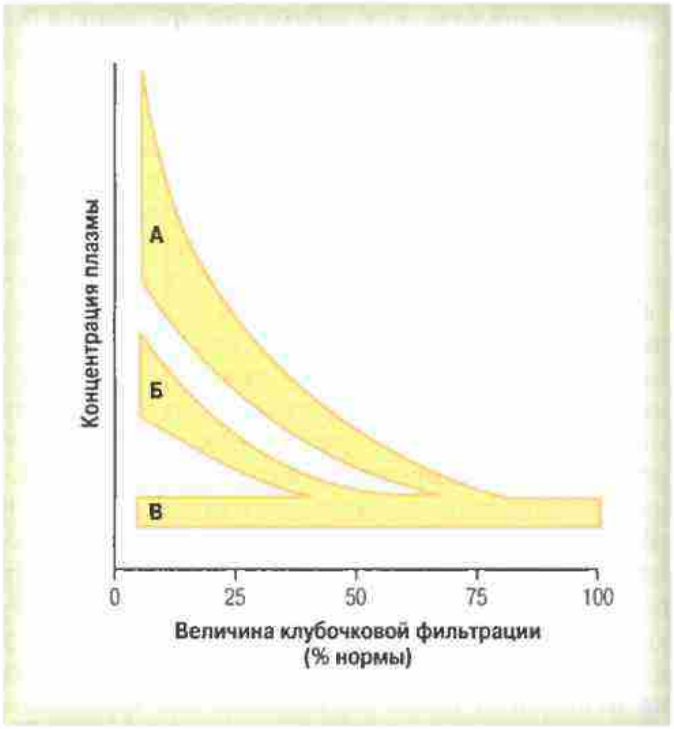


Рис. 31–5

Варианты приспособительных реакций выделения различных веществ при хронической почечной недостаточности. Кривая А отражает приблизительные изменения концентрации веществ, которые фильтруются, но плохо реабсорбируются, например креатинин и мочевина. Кривая Б приблизительно соответствует концентрации для таких растворенных веществ, как фосфаты и ураты. Кривая В приблизительно соответствует содержанию таких веществ, как ионы Na^+ и Cl^-

рального кровообращения в мелких артериях почки приводит к гибели значительного числа нефронов, сосуды которых поражены. Таким образом, бóльшая часть ткани почек замещается небольшим количеством фиброзной ткани. Когда склеротические изменения происходят в клубочках, этот вид поражения называют *гломерулосклерозом.*

Нефро- и гломерулосклероз в известной степени характерен для большинства лиц, достигших 40-летнего возраста, почки которых теряют каждое десятилетие около 10% функционирующих нефронов (рис. 31–3). Потеря клубочков и целых нефронов ведет к постепенному уменьшению как почечного кровотока, так и СКФ. Даже у 80-летних показатели плазмотока и СКФ снижаются по сравнению с нормой на 40–50%.

Частота встречаемости, а также тяжесть нефро- и гломерулосклероза существенно повышаются у больных *гипертонической болезнью* или *сахарным диабетом.* Оба этих заболевания, как обсуждалось ранее, фактически являются основными причинами терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Таким образом, доброкачественный нефросклероз в сочетании с тяжелой формой артериальной гипертонии способен быстро привести к *злокачественной форме нефросклероза.* Гистологические особенности, характерные для этой формы поражения почек, включают большое количество фибриноидных отложений, постепенное значительное утолщение стенок артериол, приводящее к тяжелой ишемии пораженных нефронов. По неизвестным причинам встречаемость злокачественной формы нефросклероза у чернокожего населения выше, чем у лиц с белым цветом кожи той же возрастной группы и с одинаковой степенью тяжести гипертонической болезни и диабета.

Поражение клубочков при гломерулонефрите как причина хронической почечной недостаточности

Хронический гломерулонефрит может встречаться при заболеваниях, которые вызывают воспаление и повреждение капилляров клубочков. В отличие от острой формы этой патологии хронический гломерулонефрит относят к категории медленно прогрессирующих заболеваний, часто приводящих к необратимым изменениям в тка-

Табл. 31–6

Показатели выделения одним нефроном и почкой в целом в норме и при хронической почечной недостаточности

	Норма	25% функционирующих нефронов
Количество нефронов	2000000	500000
СКФ почки в целом (мл/мин)	125	40
СКФ одного нефрона (10^{-9}л/мин)	62,5	80
Объем мочи, выделенный почкой (мл/мин)	1,5	1,5
Объем мочи, выделенный одним нефроном (10^{-9}л/мин)	0,75	3,0

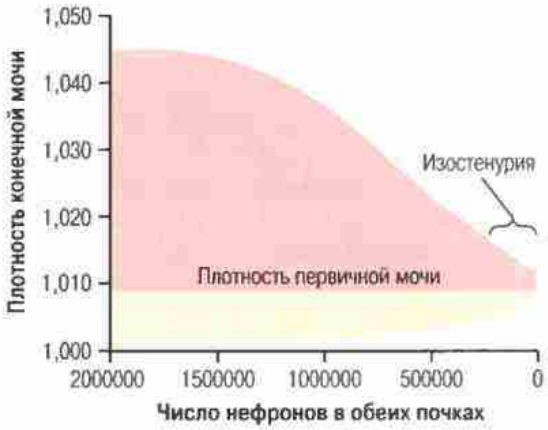


Рис. 31–6

Развитие изостенурии у больного со сниженным количеством функционирующих нефронов

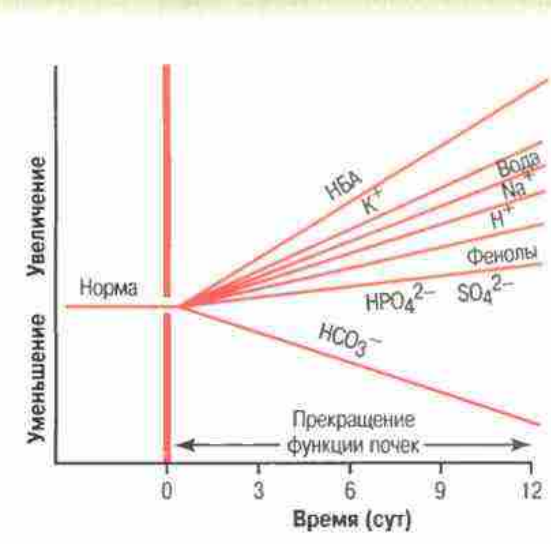


Рис. 31–7

Влияние почечной недостаточности на состав внеклеточной жидкости. НБА – небелковый азот

ни почки. Причиной хронического гломерулонефрита может стать как непосредственно острое заболевание почек, так и вторичное поражение при системных заболеваниях, например при *системной красной волчанке*.

В большинстве случаев хронический гломерулонефрит начинается с отложения иммунных комплексов на базальной мембране клубочков. В противоположность острой форме заболевания стрептококковая инфекция составляет лишь небольшой процент среди причин хронического гломерулонефрита. В результате накопления комплексов антиген–антитело, откладываемых в мембранах клубочков, возникает воспаление, приводящее к постепенному утолщению мембран, в итоге заканчивающееся разрастанием фиброзной ткани. Последующие этапы заболевания характеризуются значительным снижением коэффициента фильтрации вследствие уменьшения числа функционирующих капилляров и утолщения мембран клубочков. Для конечных стадий заболевания характерна замена клубочков фиброзной тканью, что сопровождается снижением фильтрационной способности.

Поражение паренхимы почки при пиелонефрите как причина хронической почечной недостаточности

Непосредственное или вызванное другим заболеванием поражение паренхимы почки называют *интерстициальным нефритом*. Основными причинами развития данной патологии могут являться повреждения сосудов, клубочков и канальцев, в результате разрушаются отдельные нефроны. Непосредственное повреждающее действие на паренхиму почек оказывают также яды, лекарственные препараты и бактериальная инфекция.

Повреждение паренхимы почек, вызванное бактериальной инфекцией, называют *пиелонефритом*. Его развитие может быть вызвано различными видами бактерий, однако особая роль здесь принадлежит *E. coli*, причиной заражения служит фекальное загрязнение мочевыводящих путей. Бактерии попадают в паренхиму почки с током крови либо, что является наиболее частым способом, восхождением инфекции вверх по мочевыводящим путям.

В норме мочевой пузырь способен легко освобождаться от бактериального загрязнения, но при патологии существуют два условия, которые препятствуют этому процессу: (1) невозможность полного опорожнения пузыря при мочеиспускании, способствующее скоплению в нем остаточной мочи; (2) существование физической преграды, препятствующей истечению мочи. Нарушение способности пузыря освобождаться от бактерий приводит к их размножению в просвете и воспалению. Такое состояние называют

циститом. Возникшее воспаление может не распространяться, оставаясь местным, однако у некоторых больных бактерии все же способны достичь лоханок почки. Причиной этого служит патологический заброс мочи вверх по одному или обоим мочеточникам во время мочеиспускания. Обратное движение мочи называют *пузырно-мочеточниковым рефлюксом*, оно является следствием недостаточного сокращения стенок пузыря в месте впадения мочеточников во время мочеиспускания. В результате небольшое количество мочи, содержащей бактерии, направляется вверх к почке и может достичь лоханок, инфицируя мозговой слой и способствуя развитию в нем воспалительной реакции.

Пиелонефрит развивается в мозговом слое почки, поэтому на начальных этапах заболевания деятельность мозгового слоя почек страдает в большей степени, чем функция коры. Способность выделять концентрированную мочу у больных пиелонефритом бывает часто нарушена, т.к. одной из главных функций мозгового слоя является обеспечение противотока жидкости, необходимого для концентрирования мочи.

При длительном течении заболевания бактериальное инфицирование оказывает повреждающее действие не только на мозговой слой, но и на канальцы, клубочки и другие почечные структуры, вследствие этого происходит потеря значительной части функционирующей ткани почек, способствуя развитию хронической почечной недостаточности.

Нефротический синдром. Выделение белка с мочой вследствие повышенной проницаемости клубочков

При заболеваниях почек часто встречается состояние, называемое *нефротическим синдромом*, для которого характерна значительная потеря белка с мочой. В некоторых случаях оно возникает при отсутствии других выявленных нарушений почечных функций, однако наиболее часто эта патология связана с определенной степенью почечной недостаточности.

Причиной потерь белка с мочой является повышенная проницаемость мембраны клубочков, поэтому любая патология, которая увеличивает проницаемость этой мембраны, способна вызвать развитие нефротического синдрома. Такими заболеваниями являются: (1) *хронический гломерулонефрит*, при котором происходит первичное поражение клубочков, часто сопровождаемое существенным повышением проницаемости фильтрационной мембраны; (2) *амилоидоз*, приводящий к отложению патологического белка в стенках кровеносных сосудов, что является причиной тяжелых повреждений базальной мембраны клубочков; (3) *нефротический синдром при болезни минимальных изменений*, когда при световой микроскопии в мембранах клубочков не удается выявить значительной патологии. Нефропатия минимальных изменений связана с потерей отрицательного заряда, которым в норме обладает базальная мембрана почечных клубочков (см. главу 26). С помощью иммунологических методов также показано, что в некоторых случаях потеря отрицательного заряда может обусловливаться связыванием с базальной мембраной антител. Потеря отрицательного заряда базальной мембраной клубочков позволяет белкам плазмы, особенно альбумину, проходить в первичную мочу. В норме белки плазмы не способны проходить через почечный фильтр, поскольку отрицательный заряд на поверхности базальной мембраны клубочков с помощью электростатических сил отталкивает отрицательно заряженные молекулы белков плазмы.

Нефропатия минимальных изменений наиболее часто встречается у детей в возрасте от 2 до 6 лет, но может возникать и у взрослых. Повышенная проницаемость капиллярной мембраны клубочков иногда приводит к потере до 40 г белка плазмы в сутки, что крайне опасно для организма маленького ребенка, поскольку содержание белка в плазме в этом случае падает ниже 2 г/дл, а онкотическое давление — ниже 10 мм рт. ст. (в норме оно составляет 28 мм рт. ст.). В результате такого падения онкотического давления большое количество жидкости переходит из капилляров в ткани, вызывая развитие тяжелых отеков (см. главу 25).

Функция нефронов при хронической почечной недостаточности

Потеря функционирующих нефронов требует от еще сохранившихся выделять больше жидкости и растворенных веществ. Предположение о том, что снижение числа нормально функционирующих нефронов, сопровождаемое падением СКФ, должно также сопровождаться значительным уменьшением выделения воды и растворенных веществ, является вполне обоснованным. Несмотря на это у больных, почки которых потеряли до 75% функционирующих нефронов, способность поддерживать выделение воды и электролитов, не накапливая их в жидких средах, сохраняется на нормальном уровне. Однако дальнейшее снижение числа нефронов приводит к задержке жидкости и электролитов. Уменьшение числа действующих нефронов ниже уровня 5–10% считается летальным.

В противоположность электролитам накопление некоторых продуктов метаболизма происходит почти в соответствии с числом потерянных нефронов. Причина накопления в организме мочевины и креатинина заключается в том, что их выделение в основном зависит от фильтрации в клубочках. Эти вещества в отличие от электролитов интенсивно не реабсорбируются. Креатинин, например, не реабсорбируется совсем, его выделение равно количеству, прошедшему через почечный фильтр.

Скорость фильтрации креатинина = СКФ ×
× Концентрация креатинина в плазме =
= Скорость выделения креатинина с мочой.

При снижении СКФ выделение креатинина с мочой временно также уменьшается, вызывая его накопление в жидких средах и плазме, которое длится до тех пор, пока скорость выделения креатинина не возвратится к величине, соответствующей скорости его образования в организме (рис. 31–4). Таким образом, при установлении равновесия выделение креатинина из организма, несмотря на уменьшение СКФ, будет равно количеству, образованному в организме. Восстановление нормальной скорости выделения креатинина происходит вследствие увеличения его концентрации в плазме (рис. 31–5).

Выделение некоторых растворенных веществ, например фосфатов, уратов и ионов водорода, часто поддерживается на нормальном уровне до тех пор, пока СКФ не составит 20–30% нормы. При дальнейшем падении СКФ концентрация этих веществ в плазме, (см. рис. 31–5, кривая Б), растет непропорционально снижению СКФ. Поддержание относительно постоянной концентрации этих веществ в плазме при падении СКФ осуществляется за счет постепенного увеличения их выделения. Это происходит благодаря снижению реабсорбции или в некоторых случаях — за счет увеличения секреции этих веществ в канальцах.

Концентрация ионов Na^+ и Cl^- в плазме поддерживается практически на постоянном уровне даже при значительном уменьшении СКФ (см. рис. 31–5, кривая В). Данная задача выполняется за счет существенного уменьшения реабсорбции этих ионов в канальцах. Например, при утрате 75% функционирующих нефронов каждый сохранившийся должен выделять по сравнению с нормой в 4 раза больше ионов натрия и воды (табл. 31–6).

Эта адаптация частично происходит из-за увеличения притока крови к почкам и возрастания СКФ в сохранившихся нефронах благодаря гипертрофии кровеносных сосудов и клубочков, а также функциональным изменениям, которые вызывают вазодилатацию. Даже при большом снижении суммарной СКФ показатели выделения благодаря снижению интенсивности реабсорбции воды и растворенных веществ в канальцах могут по-прежнему соответствовать норме.

Изостенурия — неспособность почек вырабатывать концентрированную или разведенную мочу. Важной особенностью быстрого образования мочи остатком нефронов в патологически измененной почке является потеря способности вырабатывать концентрированную или разведенную мочу. Концентрирующая способность почки нарушается главным образом вследствие ряда причин: (1) высокая скорость потока жидкости в просвете собирательных протоков препятствует реабсорбции необходимого количества воды; (2) высокая скорость перемещения жидкости как в петле Генле, так и в собирательных протоках не позволяет противоточно-множительной системе эффективно справляться с задачей создания высокой осмолярности в мозговом слое почки, поэтому по мере уменьшения количества нефронов способность почек к максимальной концентрации мочи падает, при этом осмолярность мочи и ее плотность (как мера общего количества растворенных в моче веществ) достигает значений, как показано на рис. 31–6, характерных для первичной мочи.

Механизм разведения мочи при уменьшении числа нефронов нарушается также вследствие слишком быстрого перемещения по петле Генле жидкости, которая содержит растворенные вещества в относительно высокой концентрации. Примером таких веществ является мочевина. В этих условиях минимальная осмолярность конечной мочи и ее плотность будут такими же, как и в клубочковом фильтрате. Поскольку при хронической почечной недостаточности механизм концентрирования мочи нарушается в большей степени, чем механизм разведения, определение способности почек к концентрации является важным для клиники диагностическим мероприятием. Условием для проведения исследования служит ограниченное поступление воды в организм больного в течение 12 ч и более.

Влияние почечной недостаточности на состояние жидких сред организма. Уремия

Влияние полной почечной недостаточности на состояние жидких сред зависит от: (1) потребления воды и пищи; (2) степени нарушения функции почек. Предположим, что у больного с полным прекращением почечной функции остается прежний уровень потребления воды и питательных веществ. Приблизительное содержание других соединений во внеклеточной жидкости в этом состоянии отображено на рис. 31–7. Возникающие изменения в основном включают: (1) *генерализованные отеки*, возникшие в результате задержки воды и NaCl; (2) *ацидоз* вследствие невозможности почек удалять кислые продукты; (3) *высокую концентрацию небелкового азота в плазме*, особенно мочевины, креатинина и мочевой кислоты, возникшую вследствие недостаточного выделения конечных продуктов метаболизма белков, нуклеиновых кислот; (4) *высокую концентрацию других веществ*, обычно выделяемых почкой, в том числе *фенолов, сульфатов, фосфатов, калия* и *гуаниди-*

новых оснований. Это состояние вследствие высокой концентрации мочевины в жидких средах организма носит название *уремии.*

Задержка воды и развитие отеков при почечной недостаточности. Если поступление воды в организм ограничивается сразу после начала острой почечной недостаточности, количество жидкости в организме может лишь слегка возрасти. В том случае, если потребление жидкости не ограничено и больной употребляет воду в ответ на активацию обычных механизмов жажды, объем жидких сред начинает немедленно возрастать.

При хронической почечной недостаточности с неполным прекращением функций почки до тех пор, пока количество действующих нефронов не станет менее 25% нормы, задержка жидкости будет не столь велика, если потребление воды и соли не будет чрезмерным. Причиной этого, как уже обсуждалось, является способность сохранившихся нефронов выделять большое количество соли и воды. Возникновение даже небольшой задержки жидкости в сочетании с повышенной секрецией ренина и ангиотензина II, что обычно происходит при ишемии почки, часто вызывает тяжелую гипертонию при хронической почечной недостаточности. Постоянные профилактические меры, предотвращающие повышение давления, предпринимаются при лечении больных с тяжелой почечной недостаточностью, которым показано лечение диализом. Резкое ограничение содержания в пище соли, а также удаление избытка жидкости с помощью диализа у большинства таких больных являются наиболее эффективными мерами борьбы с артериальной гипертонией. У оставшейся же части больных, страдающих почечной недостаточностью, гипертония сохраняется несмотря на удаление избытка ионов Na^+ с помощью диализа. В этой группе удаление ишемизированных почек, как правило, сопровождается снижением давления, поскольку таким способом устраняется источник повышенного образования ренина — вещества, способствующего образованию ангиотензина II.

Уремия и азотемия – увеличение содержания мочевины и небелкового азота в плазме. Азот небелкового происхождения включает мочевину, мочевую кислоту, креатинин и ряд других соединений. Эти вещества в основном представляют собой конечные продукты метаболизма белков и должны выводиться из организма для поддержания непрерывного белкового обмена в клетках. Концентрация этих метаболитов, особенно мочевины, может в 10 раз превышать норму в течение первых 2 нед с момента прекращения деятельности почек. При хронической почечной недостаточности содержание азотистых продуктов в плазме приблизительно соответствует степени уменьшения числа функционирующих нефронов. В связи с этим измерение концентрации данных соединений, особенно мочевины и креатинина, играет важную роль в оценке степени почечной недостаточности.

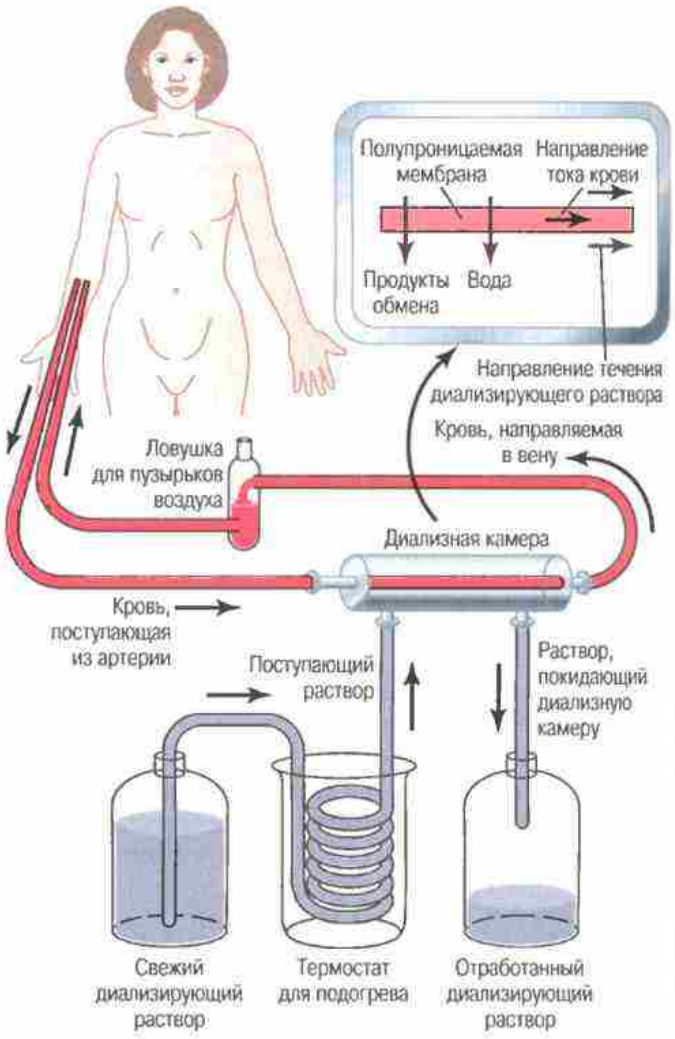


Рис. 31–8

Принципы диализа, проводимого с помощью аппарата «искусственная почка»

Ацидоз при почечной недостаточности. В норме организм производит на 50–80 ммоль больше метаболических кислот, чем оснований, поэтому при почечной недостаточности в жидких средах происходит накопление кислых продуктов. Буферные системы способны компенсировать от 500 до 1000 ммоль кислот, не позволяя концентрации протонов во внеклеточной жидкости подниматься выше не совместимого с жизнью уровня. Фосфаты, входящие в состав костей, также в состоянии дополнительно связать несколько тысяч ммоль протонов. Но когда эти буферные емкости истощаются, pH плазмы резко падает, больной впадает в кому и может погибнуть, если значение pH станет менее 6,8.

Анемия при хронической почечной недостаточности, вызванная снижением образования эритропоэтина. Больные с тяжелой формой хронической почечной недостаточности почти всегда страдают *анемией.* Основной причиной анемии служит снижение образования *эритропоэтина* почкой, необходимого для образования эритроцитов в красном костном мозге. При тяжелом поражении почки

Табл. 31–7

Сравнение диализирующего раствора с нормальной и уремической плазмой

Соединение	Плазма в норме	Диализирующий раствор	Плазма при уремии
Электролиты (мэкв/л)			
Na^+	142	133	142
K^+	5	1,0	7
Ca^{2+}	3	3,0	2
Mg^{2+}	1,5	1,5	1,5
Cl^-	107	105	107
HCO_3^-	24	35,7	14
Лактат$^-$	1,2	1,2	1,2
HPO_4^{2-}	3	0	9
Урат$^-$	0,3	0	2
Сульфат$^{2-}$	0,5	0	3
Неэлектролиты (мг/дл)			
Глюкоза	100	125	100
Мочевина	26	0	200
Креатинин	1	0	6

не в состоянии образовывать эритропоэтин в достаточном количестве, что приводит к снижению образования эритроцитов и развитию анемии.

Остеомаляция при хронической почечной недостаточности вызвана снижением образования активной формы витамина D и задержкой фосфатов почками. При длительном течении почечная недостаточность также приводит к *остеомаляции*, связанной с частичной резорбцией минеральных веществ, в результате вещество кости размягчается. Основная причина развития этой патологии заключается в следующем: для образования активной формы витамина D (1,25-дигидроксикальциферола), необходимого для реабсорбции кальция из кишечника, его предшественник с помощью двухэтапного процесса должен преобразоваться сначала в печени, а затем в почках. Поэтому значительное поражение почек существенно уменьшает концентрацию в крови *активной формы* витамина D, что, в свою очередь, уменьшает реабсорбцию кальция в кишечнике и его доставку кости.

Другой важной причиной деминерализации скелета при хронической почечной недостаточности является повышение содержания фосфатов в сыворотке, которая происходит в результате снижения СКФ. Избыток фосфатов связывает ионы кальция, при этом содержание *ионизированного кальция* в плазме снижается, что, в свою очередь, стимулирует секрецию гормона *паращитовидных желез*. Вторичный гиперпаратиреоидизм затем усиливает вымывание кальция из костей, способствуя их дальнейшей деминерализации.

Артериальная гипертония и заболевания почек

Как обсуждалось ранее, повышение давления способно усугубить поражение капилляров клубочков и сосудов почек, что является основной причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности. И напротив, нарушение функции почек (см. главу 19) способствует развитию гипертонии. Таким образом, взаимоотношения между гипертонией и заболеванием почек в некоторых случаях представляют собой порочный круг: первичная патология почек ведет к увеличению давления, которое, в свою очередь, вызывает дальнейшее поражение ткани почек. Это ведет к еще большему увеличению давления и т.д., вплоть до развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Гипертония сопутствует далеко не всей нефрологической патологии, поскольку поражение определенных отделов почки способно вызывать уремию без повышения артериального давления. Тем не менее, для некоторых заболеваний почек характерна особенная склонность к развитию гипертонии. Далее приводится классификация патологии почек, подразделяющая заболевания на гипертензивные и негипертензивные.

Заболевания, снижающие способность почек выделять натрий и воду, способствуют повышению давления. Патология почек, при которой снижается способность выделять натрий и воду, почти всегда приводит к повышению давления, поэтому патологические изменения, вызывающие *уменьшение СКФ* или *увеличение реабсорбции в канальцах*, обычно сопровождаются гипертонией различной степени. Существует ряд причин, приводящих к повышению давления.

1. *Повышенное сопротивление почечных сосудов*, которое снижает приток крови к почкам и СКФ. Примером является гипертония вследствие стеноза почечной артерии.
2. *Низкий коэффициент клубочковой фильтрации*, который уменьшает СКФ. Примером такой патологии является хронический гломерулонефрит, при котором возникает воспаление и утолщение фильтрационной мембраны, приводящее к снижению коэффициента клубочковой фильтрации.
3. *Чрезмерная реабсорбция натрия в канальцах.* Примером является гипертония, вызванная повышенной секрецией альдостерона, при которой происходит усиление реабсорбции натрия преимущественно в корковом отделе собирательных трубочек.

Вслед за повышением давления выделение натрия и воды почками возвращается к норме, поскольку срабатывает механизм прессорного натрийуреза и диуреза, приводящий к соответствию поступление и выделение натрия и воды организмом. Даже при значительном увеличении сосудистого сопротивления или выраженном снижении коэффициента фильтрации благодаря повышению артериального давления СКФ все еще может вернуться к нормальной величине. Подобно этому при увеличении реабсорбции в канальцах, которая происходит при чрезмерной секреции альдостерона, выделение мочи вначале снижается, а затем возвращается к

нормальной величине по мере увеличения артериального давления. Таким образом, после повышения давления никаких признаков нарушений выделения натрия и воды, за исключением самого факта гипертонии, не отмечается. Нормальный уровень выделения натрия и воды на фоне повышенного давления означает, что в регуляции механизмов прессорного натрийуреза и диуреза происходит перенастройка на более высокий уровень артериального давления (см. главу 19).

Гипертония, вызванная очаговым поражением почечной ткани и повышенной продукцией ренина. Если одна область почки ишемизирована, а кровоснабжение других участков не изменяется, например при стенозе одной из почечных артерий, ишемизированная область выделяет большие количества ренина. Ренин способствует образованию ангиотензина II, который способен вызвать повышение давления. Наиболее вероятная последовательность событий в развитии этой формы гипертонии (см. главу 19) следующая: (1) ишемизированная почечная ткань выделяет воду и соли меньше нормы; (2) секреция ренина пораженными участками ведет к увеличению образования ангиотензина II, что приводит к задержке выделения воды и натрия участками неизмененной ткани почек; (3) избыток воды и натрия в жидких средах приводит к повышению давления.

Схожий тип гипертонии возникает при очаговом атеросклеротическом или ином поражении сосудов почек. В этих случаях ишемизированные нефроны также выделяют меньше воды и натрия, но секретируют большое количество ренина, приводящего к образованию ангиотензина II, высокий уровень которого снижает способность соседних нефронов выделять ионы натрия и воду, что в итоге приводит к повышению давления. В результате гипертонии равновесие между поступлением и выделением натрия и воды почками в итоге восстанавливается, но это происходит уже при более высоком уровне артериального давления.

Патология почек, при которой потеря нефронов может не сопровождаться повышением давления. Утрата значительного количества целых нефронов, например при удалении части органа или почки целиком, почти всегда приводит к почечной недостаточности. Существенного повышения давления при этом может не наблюдаться, если оставшиеся нефроны нормально функционируют, а количество потребляемой больным соли невелико, поскольку небольшое повышение артериального давления сопровождается увеличением СКФ и снижением реабсорбции натрия в канальцах, обеспечивая достаточное выделение натрия и воды даже тем небольшим числом оставшихся нефронов. Однако у больных с подобной патологией при действии неблагоприятных факторов, например при избыточном потреблении соли, возможно развитие тяжелой гипертонии. В этом случае почки просто не в состоянии выделить избыток соли с помощью небольшого количества оставшихся нефронов.

Патология почечных канальцев

В главе 27 отмечалось, что транспорт веществ через мембраны эпителия канальцев осуществляется с помощью нескольких механизмов. В главе 3 также говорилось о том, что в клетке синтез любого белка кодируется определенным геном, расположенным в ядре клетки. Если необходимый ген отсутствует или является дефектным, эпителиоциты канальцев могут быть частично или полностью лишены белка, необходимого для транспорта растворенного вещества. Существует ряд наследственных нарушений транспорта отдельных веществ или целых групп соединений через мембраны эпителия канальцев. Кроме того, тяжелые нарушения функции канальцев могут быть вызваны повреждением мембраны эпителиоцитов в результате действия токсинов или ишемии ткани почки.

Глюкозурия — невозможность почек реабсорбировать глюкозу. При этом состоянии концентрация глюкозы в крови может быть нормальной, однако транспортный механизм реабсорбции в канальцах может быть существенно ограничен или отсутствовать. Поэтому, несмотря на нормальный уровень глюкозы в крови, она в большом количестве ежедневно выделяется с мочой. Глюкозурия является состоянием с относительно благоприятным течением, ее следует в первую очередь дифференцировать от тяжелой патологии, которая также связана с присутствием глюкозы в моче (сахарным диабетом).

Аминоацидурия — нарушение реабсорбции аминокислот. Реабсорбция многих аминокислот осуществляется с использованием общих переносчиков, а для некоторых из них существуют свои отдельные транспортные системы. Состояние, при котором нарушена реабсорбция всех аминокислот, называемое *неселективной аминоацидурией*, встречается редко; более часто отмечаются нарушения специфических транспортных систем, выражающихся в виде: (1) *идиопатической цистинурии*, когда большое количество аминокислоты цистеина не реабсорбируется и попадает в конечную мочу, где выпадает в виде кристаллов, формируя почечные камни; (2) *глицинурии*, при которой не реабсорбируется аминокислота глицин; (3) *бета-аминоизобутирикоацидурии*, которая встречается примерно у 5% населения.

Гипофосфатемия, вызванная потерей фосфатов почками. При этой патологии возникает нарушение реабсорбции фосфатов в почечных канальцах, что приводит к существенному снижению количества ионов фосфата в жидких средах. Это состояние обычно не вызывает тяжелых и резких нарушений гомеостаза, поскольку содержание данных ионов во внеклеточной жидкости может меняться в широких пределах, не приводя при этом к нарушению клеточных функций. Наличие низкого уровня фосфатов в течение длительного периода времени приводит к снижению кальцификации костной ткани и рахиту у детей.

Эта разновидность рахита в отличие от его обычной формы, быстро поддающейся лечению витамином D, резистентна к подобной терапии (см. главу 79).

Нефрогенная форма ацидоза, обусловленная неспособностью канальцев выделять ионы водорода. При этой форме ацидоза клетки канальцев не в состоянии секретировать в просвет канальцев необходимое количество ионов водорода. В результате с мочой выделяется большое количество ионов бикарбоната, что способствует установлению длительного метаболического ацидоза (см. главу 30). Этот вариант патологии может быть обусловлен наследственными заболеваниями или возникать в результате обширного поражения почечных канальцев.

Нефрогенная форма несахарного диабета, которая выражается нечувствительностью почек к действию антидиуретического гормона. Изредка встречается патология, при которой почечные канальцы не реагируют на присутствие антидиуретического гормона, вызывая выделение большого количества разведенной мочи. Если потребление жидкости не ограничивать, то подобное состояние осложняется редко. Но если при данной патологии доступ этих больных к воде ограничен, быстро возникают явления обезвоживания организма.

Общее нарушение реабсорбции в канальцах при синдроме Фанкони. К синдрому Фанкони обычно относят повышение выделения с мочой практически всех аминокислот, глюкозы и фосфатов. Тяжелой форме этой патологии соответствуют и другие нарушения: (1) снижение реабсорбции бикарбоната натрия, приводящее к метаболическому ацидозу; (2) повышенная секреция ионов калия, а иногда и кальция; (3) нефрогенная форма несахарного диабета. К развитию синдрома Фанкони приводит ряд причин, объединенных общим свойством, — нарушением способности эпителия канальцев реабсорбировать различные вещества. Перечислим некоторые факторы, способствующие развитию данного синдрома: (1) врожденные нарушения транспортных механизмов; (2) действие токсинов или лекарственных препаратов, повреждающих эпителий канальцев; (3) ишемические повреждения эпителиоцитов почечных канальцев. При синдроме Фанкони особенно страдают эпителиоциты проксимальных канальцев, поскольку они реабсорбируют и секретируют большое количество лекарственных препаратов и токсинов, обладающих повреждающими свойствами.

Лечение почечной недостаточности методом диализа с использованием аппарата «искусственная почка»

Тяжелая форма почечной недостаточности, возникшая остро или в результате хронического процесса, является угрожающим жизни состоянием, требующим удаления токсичных продуктов жизнедеятельности, восстановления объема и нормализации состава жидких сред организма. Эти задачи могут быть решены методом диализа с помощью аппарата «искусственная почка». При определенных видах острой почечной недостаточности диализ может быть временной мерой лечения, проводимого до тех пор, пока функция почек не восстановится. Если же поражение почек носит необратимый характер, то для поддержания жизни диализ необходимо проводить постоянно. Только в США жизнь почти 300000 человек с тяжелой необратимой патологией почек или после их удаления поддерживается аппаратом «искусственная почка». Поскольку обеспечение нормального состава жидких сред, а также полная замена всех многочисленных функций почек с помощью одного лишь диализа невозможна, состояние этих больных остается тяжелым, поэтому наилучшим методом восстановления выделительной функции является пересадка почки.

Сущность диализа. Действие аппарата «искусственная почка» заключается в пропускании крови пациента по системе тонкостенных трубок, другая сторона которых омывается *диализирующим раствором*, куда путем диффузии перемещаются подлежащие удалению вещества.

На рис. 31–8 показаны компоненты одного из аппаратов «искусственная почка», в котором кровь непрерывно протекает между двумя тонкими мембранами, сделанными из целлофана. Диализирующий раствор омывает их снаружи. Целлофан достаточно хорошо проницаем и пропускает в обе стороны составные компоненты как плазмы, так и диализирующей жидкости, за исключением белков. Если концентрация вещества в плазме выше, чем в окружающем растворе, возникает *эффективный* перенос данного соединения в диализирующую жидкость.

Скорость переноса растворенного вещества через диализную мембрану зависит от следующих показателей: (1) градиента концентрации растворенного вещества между двумя растворами; (2) проницаемости мембраны для растворенного вещества; (3) площади поверхности мембраны; (4) продолжительности контакта крови с диализирующим раствором через мембрану.

Таким образом, наибольшая скорость диффузии характерна для начала процесса диализа, когда градиент концентрации вещества по обе стороны мембраны имеет самое высокое значение. Эта скорость снижается по мере выравнивания концентрации вещества. В проточной системе «гемодиализа», где кровь и диализат постоянно двигаются, снижения градиента концентрации удается избежать благодаря увеличению скорости протекания крови или диализата как в отдельности, так и вместе.

При обычном режиме работы аппарата «искусственная почка» кровь из артерии благодаря непрерывному или пульсирующему току снова возвращается в вену. Общий объем крови, который одномоментно присутствует в аппарате,

обычно не превышает 500 мл, объемная скорость может составлять несколько сотен миллилитров в минуту, общая диффузионная поверхность — 0,6–2,5 $м^2$. Небольшое количество гепарина, добавляемое в систему на входе, позволяет предотвратить свертывание крови в аппарате. Кроме диффузии обмен растворенных веществ и воды может быть дополнительно усилен созданием гидростатического давления по разные стороны диализирующей мембраны; такую фильтрацию называют *массовым переносом.*

Диализирующий раствор. В табл. 31–7 приведена сравнительная характеристика типичного диализирующего раствора с нормальной и уремической плазмой. Отметим, что концентрация ионов и других веществ в диализате отличаются от их содержания в плазме. Содержание скорректировано таким образом, чтобы во время диализа вызывать перемещение воды и растворенных веществ в нужном направлении.

Отметим, что в диализирующем растворе отсутствуют фосфаты, мочевина, ураты, сульфаты или креатинин. В уремической плазме эти соединения присутствуют в большом количестве, поэтому при диализе значительное количество этих веществ переходит в раствор.

Эффективность аппарата «искусственная почка» может выражаться в количестве плазмы, очищенной от различных веществ за 1 мин. Аналогичный критерий, называемый *клиренсом*, используют для оценки эффективности деятельности почек в выведении нежелательных веществ (см. главу 27). Большинство аппаратов способны очищать плазму от мочевины со скоростью от 100 до 225 мл/мин, что в 2 раза выше, чем деятельность обеих почек вместе, клиренс мочевины для которых в норме составляет лишь 70 мл/мин. Режим диализа, проводимого с помощью аппарата «искусственная почка», — только 3 раза в неделю по 4–6 ч/сут. Следовательно, процесс очищения плазмы от различных соединений с помощью диализа носит по сравнению с нормально функционирующими почками весьма ограниченный характер. Следует также помнить, что аппарат «искусственная почка» не в состоянии выполнять другие важные функции, например секрецию эритропоэтина, который необходим для образования эритроцитов.

Литература

Andreoli T.E. (ed): Cecil's Essentials of Medicine, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004.

Fishbane S.A., Scribner B.H. Blood pressure control in dialysis patients. Semin Dial 15:144, 2002.

Hall J.E. The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 41:625, 2003.

Hall J.E., Henegar J.R., Dwyer T.M. et al. Is obesity a major cause of chronic renal disease? Adv Ren Replace Ther 11:41, 2004.

Hostetter T.H. Prevention of the development and progression of renal disease. J Am Soc Nephrol 14 (Suppl 2):S144, 2003.

Levey A.S., Beto J.A., Coronado B.E. et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Am J Kidney Dis 32:853, 1998.

Luke R.G. Chronic renal failure. In: Goldman F., Bennett J.C. (eds): Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, p. 571–578.

Mitch W.E. Acute renal failure. In: Goldman F., Bennett J.C. (eds): Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, p. 567–570.

Molitoris B.A. Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure. J Am Soc Nephrol 14:265, 2003.

Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. Hypertension 42:1050, 2003.

Schrier R.W. Atlas of Diseases of the Kidney.

Shankar S.S., Brater D.C. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. Am J Physiol Renal Physiol 284:F11, 2003.

Singri N., Ahya S.N., Levin M.L. Acute renal failure. JAMA 289:747, 2003.

United States Renal Data System.

Wilcox C.S. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 13:798, 2002.

Клетки крови, иммунитет и свертывание крови

32. Эритроциты, анемия и полицитемия

33. Устойчивость организма к инфекции: I. Лейкоциты, гранулоциты, моноцитарно-макрофагальная система и воспаление

34. Устойчивость организма к инфекции: II. Иммунитет и аллергия

35. Группы крови, переливание, пересадка органов и тканей

36. Гемостаз и свертывание крови

Эритроциты, анемия и полицитемия

В этой главе мы начинаем обсуждение *клеток крови* и *клеток макрофагальной* и *лимфатической систем*. Сначала будут изложены функции эритроцитов — наиболее многочисленных клеток крови, необходимых для доставки кислорода к тканям.

Эритроциты (красные клетки крови)

Главной функцией эритроцитов, называемых также *красными клетками крови*, является транспорт *гемоглобина*, который переносит кислород от легких к тканям. У некоторых низших животных гемоглобин циркулирует в виде свободного белка плазмы, не заключенного в красные клетки крови. Если свободный гемоглобин появляется в плазме человека, всякий раз, когда кровь проходит через капилляры, примерно 3% гемоглобина утекает через стенку капилляров в тканевые пространства или через мембраны клубочковых капилляров почек в первичную мочу. Следовательно, чтобы гемоглобин оставался в крови, он должен находиться внутри эритроцитов.

Красные клетки крови имеют и другие функции. Например, они содержат большое количество *угольной ангидразы* — фермента, который катализирует обратимую реакцию между углекислым газом (CO_2) и водой с формированием угольной кислоты (H_2CO_3), увеличивая скорость этой реакции в несколько тысяч раз. Высокая скорость этой реакции делает возможным транспорт кровью из тканей в легкие громадных количеств CO_2 в форме иона бикарбоната (HCO_3^-). В легких он снова превращается в CO_2 и выделяется в атмосферу как конечный продукт метаболизма. Гемоглобин в клетках является отличным *кислотно-щелочным буфером* (что справедливо для большинства белков), поэтому эритроциты ответственны за основную часть буферной емкости цельной крови.

Форма и размер эритроцитов. Нормальные эритроциты, показанные на рис. 32–3, представляют собой двояковогнутые диски со средним диаметром около 7,8 мкм и толщиной 2,5 мкм в самой толстой части и 1 мкм или менее в центре. Средний объем эритроцита составляет 90–95 мкм^3.

При прохождении красных клеток крови через капилляры их форма может заметно меняться. Фактически эритроциты представляют собой «мешок», который может деформироваться, принимая почти любую форму. Более того, поскольку нормальная клетка имеет большой избыток клеточной мембраны относительно количества материала внутри нее, мембрана при деформации растягивается незначительно и, следовательно, эритроцит не разрывается, как случилось бы со многими другими клетками в этой ситуации.

Концентрация эритроцитов в крови. У здорового мужчины среднее число эритроцитов в 1 мм^3 крови 5200000 (±300000); у здоровой женщины —

4700000 (±300000). У людей, живущих на больших высотах, количество эритроцитов больше.

Количество гемоглобина в клетках. Красные клетки крови способны концентрировать гемоглобин в клеточной жидкости в количестве примерно до 34 г на каждые 100 мл клеток. Концентрация не поднимается выше этого значения, поскольку существует метаболическое ограничение механизма формирования гемоглобина в клетке. Более того, у здоровых людей процент гемоглобина в каждой клетке почти всегда практически максимален. Однако при недостаточности образования гемоглобина процент его в клетках может падать значительно ниже этого значения, как и объем эритроцита, поскольку он содержит меньше гемоглобина.

Когда гематокритный показатель (процентное содержание клеток крови, равное в норме 40–45%) и количество гемоглобина в каждом эритроците нормальны, цельная кровь мужчины содержит в среднем 15 г гемоглобина на 100 мл; для женщин содержание гемоглобина составляет в среднем 14 г на 100 мл.

Известно, что каждый 1 г чистого гемоглобина способен связывать 1,34 мл кислорода (см. главу 40). Следовательно, у здорового мужчины каждые 100 мл крови могут транспортировать в виде соединения с гемоглобином максимально примерно 20 мл кислорода, а у здоровой женщины то же количество крови транспортирует максимально около 19 мл кислорода.

Образование красных клеток крови

Области тела, где формируются эритроциты. В первые недели эмбриональной жизни примитивные ядерные эритроциты формируются в *желточном мешке*. Примерно с конца второго месяца беременности (середина триместра) главным органом формирования красных клеток крови становится *печень*, но умеренное количество образуется в *селезенке* и *лимфатических узлах*. Затем во время примерно последнего месяца беременности и после рождения красные клетки крови формируются исключительно в *костном мозге*.

Как показано на рис. 32–1, вплоть до 5-летнего возраста эритроциты формируются костным мозгом практически всех костей человека. Постепенно костный мозг всех длинных костей, за исключением проксимальных частей плечевых и большеберцовых, замещается жировой тканью и примерно после 20 лет больше не формирует красных клеток крови. При этом большинство эритроцитов продолжают формироваться в костном мозге мембранозных (плоских) костей, таких как позвоночник, грудина, ребра и подвздошная кость. Но продуктивность костного мозга даже в этих костях с возрастом снижается.

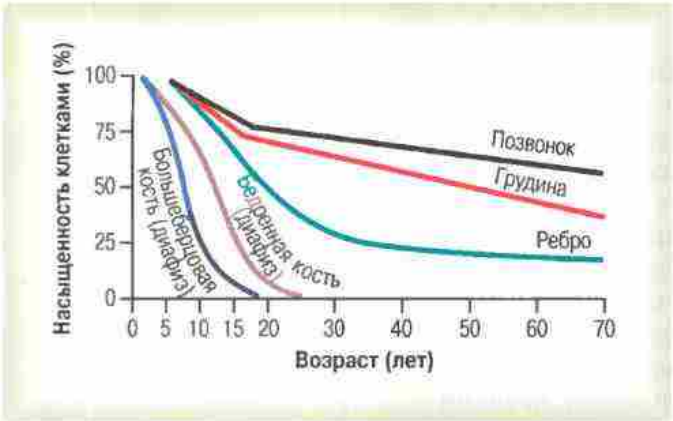


Рис. 32–1

Относительная скорость продукции красных клеток крови в костном мозге разных костей в разном возрасте

Происхождение клеток крови

Полипотентные гемопоэтические стволовые клетки, индукторы роста и дифференцировки. Все клетки циркулирующей крови начинают свою жизнь в костном мозге от единой так называемой *полипотентной гемопоэтической стволовой клетки*. На рис. 32–2 показано последовательное деление полипотентных клеток, в результате которого формируются различные клетки циркулирующей крови.

По мере размножения этих клеток небольшая их часть остается в виде оригинальных полипотентных клеток, которые сохраняются в костном мозге, поддерживая их поставку, хотя количество таких клеток с возрастом снижается. Большинство воспроизводимых клеток дифференцируются, формируя другие типы клеток, показанные справа на рис. 32–2. Клетки промежуточных стадий очень похожи на полипотентные стволовые клетки, хотя они уже превратились в особую линию клеток и называются *унипотентными (коммитированными) стволовыми клетками*.

Когда дифференцированные унипотентные клетки-предшественники растут в культуре, из них формируются колонии клеток крови специфического типа. Унипотентную стволовую клетку, из которой образуются эритроциты, называют *эритроцитарной колониеобразующей единицей*, и для обозначения этого типа стволовой клетки используют аббревиатуру КОЕ-Э. Аналогично, колониеобразующие единицы, формирующие гранулоциты и моноциты, обозначают КОЕ-ГМ и т.д.

Рост и воспроизведение различных стволовых клеток регулируются множеством белков, назы-

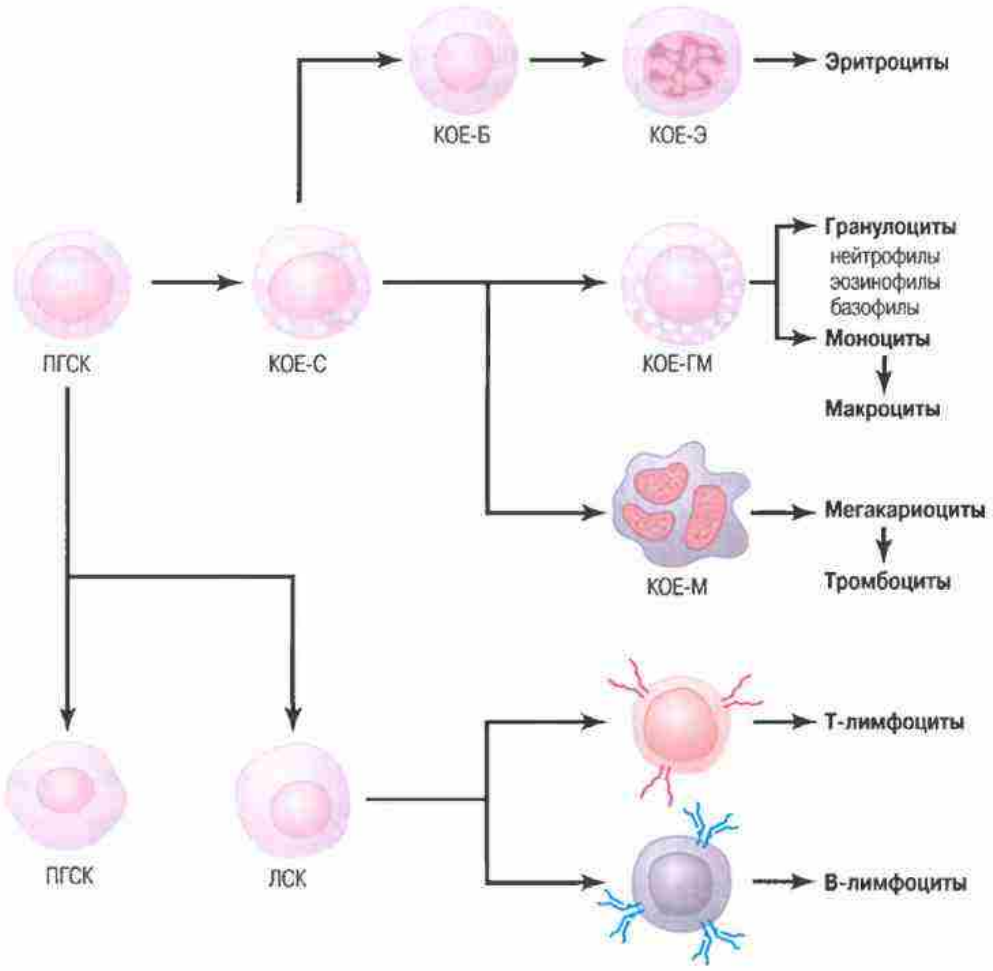


Рис. 32–2

Образование множества различных клеток крови из исходной полипотентной гемопоэтической стволовой клетки в костном мозге. КОЕ-Б – колониеобразующая единица бластная, КОЕ-ГМ – колониеобразующая единица гранулоцитарно-моноцитарная, КОЕ-М – колониеобразующая единица мегакариоцитарная, КОЕ-С – колониеобразующая единица селезеночная, ЛСК – лимфоидная стволовая клетка, ПГСК – полипотентная гемопоэтическая стволовая клетка

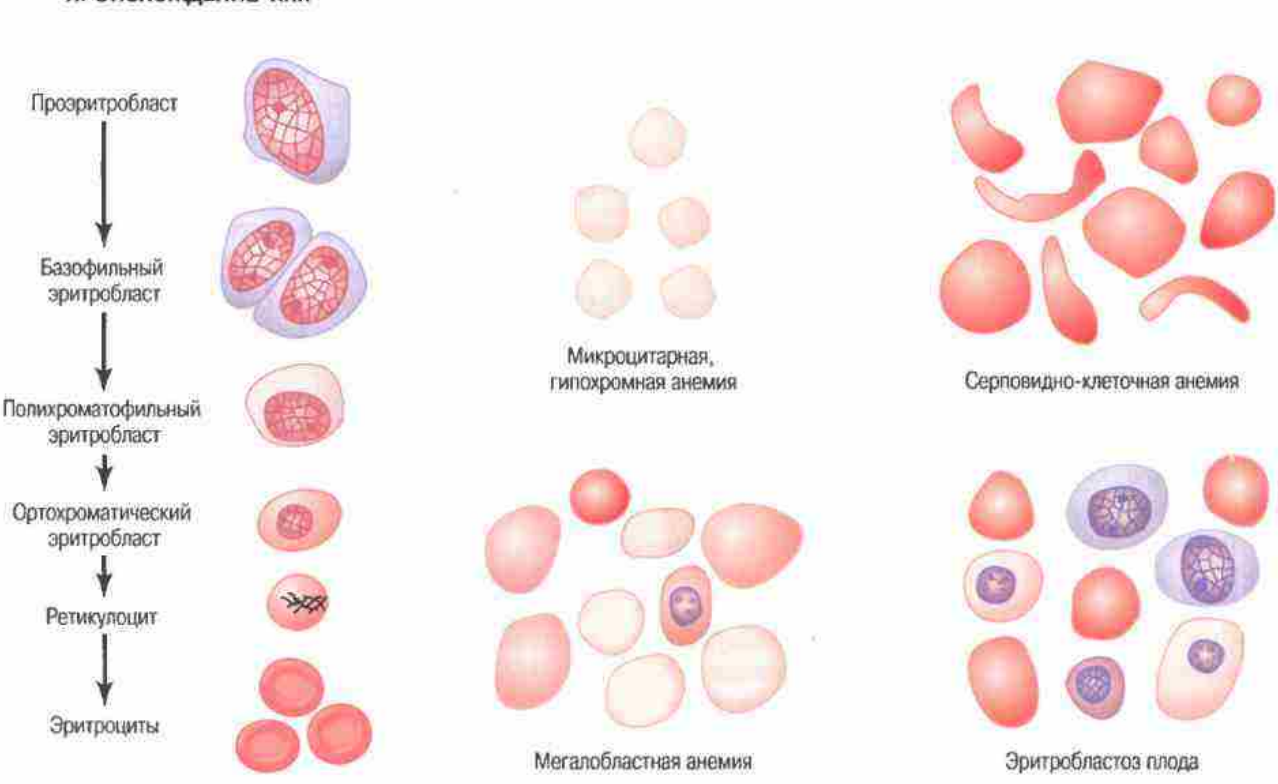


Рис. 32–3

Происхождение нормальных красных клеток крови (ККК) и их особенности при разных типах анемий

ваемых *индукторами роста*. Известны четыре главных индуктора роста, каждый из которых имеет особые характеристики. Один из них — *интерлейкин-3* — способствует росту и размножению практически всех типов коммитированных клеток, тогда как другие стимулируют рост только специфических типов клеток.

Индукторы роста способствуют росту, но не дифференцировке клеток. Дифференцировка является функцией другого набора белков, называемых *индукторами дифференцировки*. Каждый из них заставляет коммитированную стволовую клетку специфического типа пройти один или более этапов дифференцировки по направлению к конечной зрелой клетке крови.

Формирование самих индукторов роста и дифференцировки регулируется факторами, внешними по отношению к костному мозгу. Например, как обсуждается далее в главе, длительное снижение кислорода в крови способствует стимуляции роста, дифференцировки и продукции значительного количества эритроцитов. Инфекционные болезни вызывают рост, дифференцировку и конечное формирование специфических типов белых клеток крови, необходимых для борьбы с каждой инфекцией.

Стадии дифференцировки красных клеток крови

Первой клеткой, которую можно идентифицировать как принадлежащую к группе красных клеток крови, является *проэритробласт*, показанный как отправная точка на рис. 32–3. При соответствующей стимуляции большие количества этих клеток формируются из стволовых клеток КОЕ-Э.

Сразу после образования проэритробласт делится много раз, в результате формируются много зрелых красных клеток крови. Клетки первой генерации называют *базофильными эритробластами*, поскольку они окрашиваются основными красителями; к этому времени клетка накапливает очень мало гемоглобина. В последующих генерациях, как показано на рис. 32–3, клетки наполняются гемоглобином до концентрации, равной примерно 34%, ядро сжимается до небольшого размера, и его конечный остаток абсорбируется или выдавливается из клетки. В то же время абсорбируется эндоплазматический ретикулум. На этом этапе клетку называют *ретикулоцитом*, поскольку она все еще содержит небольшое количество базофильного материала, состоящего из остатков аппарата Гольджи, митохондрий и некоторых других цитоплазматических органелл. Во время этой ретикулоцитарной стадии клетки выходят из костного мозга в кровеносные капилляры путем *диапедеза* (просачиваясь сквозь поры капиллярной мембраны).

Рис. 32–4

Увеличение продукции красных клеток крови, связанное с функцией механизма эритропоэтина при снижении оксигенации тканей

Остаточный базофильный материал ретикулоцита в норме исчезает в течение 1–2 сут, и после этого клетка становится *зрелым эритроцитом*. В связи с короткой жизнью ретикулоцитов их концентрация среди всех клеток крови обычно немного ниже 1%.

Регуляция продукции красных клеток крови. Роль эритропоэтина

Общая масса эритроцитов в системе кровообращения регулируется в узких пределах, поэтому, с одной стороны, (1) всегда имеется адекватное количество красных клеток крови для обеспечения достаточного транспорта кислорода из легких к тканям, с другой стороны, (2) клеток не становится так много, чтобы они мешали кровотоку. Известные в настоящее время данные об этом контроле представлены в виде схемы на рис. 32–4 и заключаются в следующем.

Оксигенация тканей является наиболее важным регулятором продукции красных клеток крови. Любое состояние, ведущее к уменьшению доставки кислорода тканям, обычно увеличивает скорость образования эритроцитов. Следовательно, если в результате кровотечения или любого другого состояния у человека развивается *анемия*, костный мозг немедленно усиливает продукцию красных клеток крови. Кроме того, разрушение

значительной части костного мозга по любой причине, особенно при рентгенотерапии, ведет к гиперплазии оставшегося костного мозга, что отражает попытку удовлетворить потребности организма в эритроцитах.

На очень *больших высотах*, где количество кислорода в воздухе сильно снижено, снабжение тканей кислородом становится недостаточным, и продукция красных клеток крови резко возрастает. В этом случае образование эритроцитов регулирует не их концентрация в крови, а несоответствие между доставкой кислорода тканям и потребностями тканей в кислороде.

Скорость продукции красных клеток крови возрастает также при различных болезнях системы кровообращения, сопровождаемых снижением кровотока через периферические сосуды, особенно на фоне недостаточности поглощения кислорода при прохождении крови через легкие. Так, тканевая гипоксия, характерная для хронической *сердечной недостаточности* и многих *легочных заболеваний*, стимулирует продукцию красных клеток крови, что ведет к увеличению гематокрита и, как правило, общего объема крови.

Эритропоэтин стимулирует продукцию красных клеток крови, а его образование возрастает в ответ на гипоксию. Главным стимулом для продукции эритроцитов при состояниях с низким содержанием кислорода является циркулирующий в крови гормон *эритропоэтин* — гликопротеин с молекулярной массой около 34000. При отсутствии эритропоэтина гипоксия практически не стимулирует продукцию эритроцитов. Но когда система эритропоэтина функционирует, гипоксия вызывает заметное увеличение секреции эритропоэтина, а он, в свою очередь, усиливает образование красных клеток крови до тех пор, пока гипоксия не исчезнет.

Роль почек в формировании эритропоэтина. У здорового человека примерно 90% всего эритропоэтина синтезируется в почках; остальная часть образуется в основном в печени. Пока точно не известно, где именно в почках синтезируется эритропоэтин. Одним из возможных мест секреции эритропоэтина являются эпителиальные клетки почечных канальцев, поскольку анемичная кровь околоканальцевых капилляров не способна удовлетворить их высокую потребность в кислороде, что стимулирует продукцию эритропоэтина.

Иногда секрецию эритропоэтина почками стимулирует гипоксия не в почках, а в других частях тела, что позволяет предположить возможное существование некоего внепочечного сенсора, который посылает к почкам дополнительный сигнал, стимулирующий продукцию этого гормона. В частности, норадреналин, адреналин и некоторые из простагландинов стимулируют продукцию эритропоэтина.

Когда у человека удаляют обе почки или если они разрушены болезнью, у человека неминуемо развивается тяжелая анемия, поскольку эритропоэтин, синтезируемый другими тканями (в основном печенью), составляет лишь 10% нормы и может обеспечить формирование не более половины красных клеток крови, необходимых организму.

Влияние эритропоэтина на эритрогенез. При помещении животного или человека в атмосферу с низким парциальным давлением кислорода эритропоэтин начинает формироваться в течение нескольких минут или часов и достигает максимальной продукции в течение 24 ч. Однако на протяжении примерно 5 сут в циркулирующей крови новые красные клетки практически не появляются. На основании этого факта, а также результатов других исследований установлено, что важным эффектом эритропоэтина является стимуляция продукции проэритробластов из гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге. Кроме того, сразу после формирования проэритробластов эритропоэтин способствует более быстрому, чем в норме, прохождению этих клеток через разные эритробластические стадии, еще больше ускоряя продукцию новых красных клеток крови. Быстрое образование клеток продолжается до тех пор, пока человек находится в условиях низкого давления кислорода или пока количество эритроцитов не станет достаточным для переноса адекватного количества кислорода к тканям, несмотря на низкое парциальное давление кислорода. В этом случае скорость продукции эритропоэтина снижается до уровня, способного поддерживать необходимое, но не избыточное количество красных клеток крови.

При отсутствии эритропоэтина костный мозг формирует очень мало эритроцитов. С другой стороны, если эритропоэтина синтезируется много, а железо и другие необходимые питательные вещества представлены в изобилии, скорость продукции красных клеток крови может возрасти в 10 и более раз по сравнению с нормой. Следовательно, механизм эритропоэтина для регуляции продукции эритроцитов является очень мощным.

Созревание красных клеток крови — потребность в витамине B_{12} (цианкобаламине) и фолиевой кислоте

В связи с постоянной потребностью в поступлении новых красных клеток в кровь эритропоэтические клетки костного мозга являются одними из наиболее быстрорастущих и размножающихся клеток в организме. Следовательно, их созревание и скорость продукции в значи-

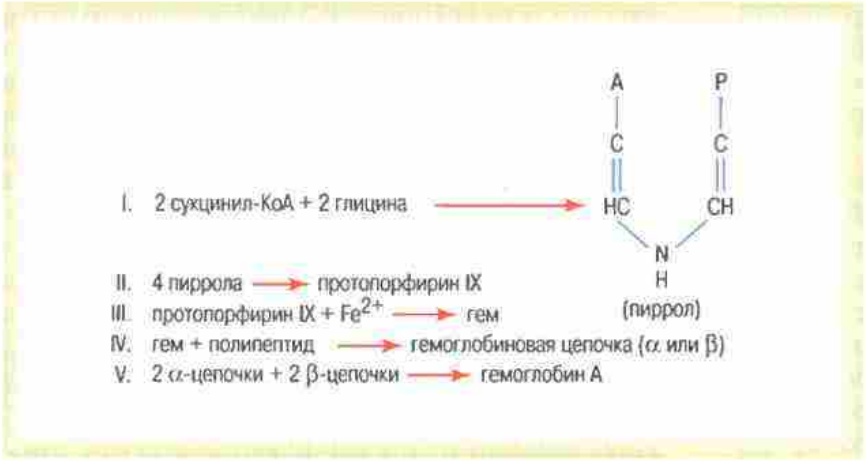


Рис. 32–5

Образование гемоглобина

тельной степени зависят от состояния питания человека.

Особенно важны для окончательного созревания красных клеток крови два витамина: *витамин B_{12}* и *фолиевая кислота*. Оба витамина необходимы для синтеза ДНК, поскольку каждый из них разным путем участвует в формировании тимидинтрифосфата — одного из важных стандартных блоков ДНК. Следовательно, недостаток витамина B_{12} и фолиевой кислоты ведет к синтезу аномальных и уменьшенных молекул ДНК и нарушению созревания ядер и клеточного деления. Более того, эритробластные клетки костного мозга, кроме неспособности быстро размножаться, образуют в основном более крупные красные клетки крови, называемые *макроцитами*. У таких клеток очень ломкая мембрана, часто неправильная овальная форма вместо обычной формы двояковогнутого диска. После выхода в циркулирующую кровь эти плохо сформированные клетки способны нормально переносить кислород, но ломкость резко укорачивает их жизнь: до 1/2 или даже 1/3 нормального срока жизни эритроцитов. В связи с этим дефицит витамина B_{12} или фолиевой кислоты ведет к *нарушению созревания* в процессе эритропоэза.

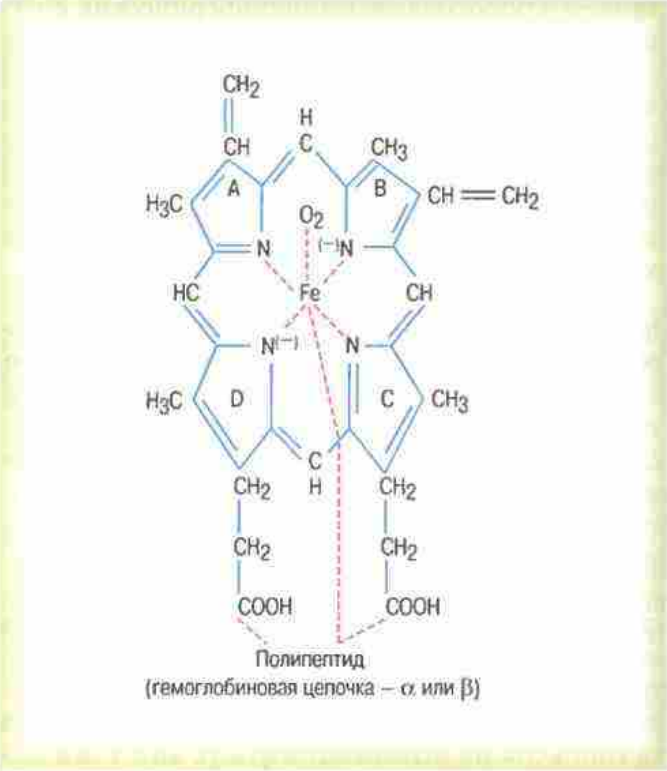


Рис. 32–6

Основная структурная единица молекулы гемоглобина, представленная одной из четырех цепочек гемоглобина, которые связываются вместе, формируя молекулу гемоглобина

Нарушение созревания, связанное с недостаточным всасыванием витамина B_{12} из желудочно-кишечного тракта. Пернициозная анемия. Распространенной причиной нарушения созревания красных клеток крови является недостаточное всасывание витамина B_{12} из желудочно-кишечного тракта. Это часто происходит при заболевании *пернициозной анемией*, при которой основной патологией является *атрофический гастрит*, нарушающий нормальную секреторную функцию желудка. Париетальные клетки желудочных желез секретируют гликопротеин, называемый *внутренним фактором*, который соединяется с витамином B_{12} пищи и делает этот витамин доступным для всасывания в кишечнике. Это происходит следующим образом: (1) внутренний фактор прочно связывается с витамином B_{12}. В таком связанном состоянии витамин B_{12} защищается от переваривания желудочно-кишечными секретами; (2) находясь в связанном состоянии, внутренний фактор связывается со специфическими рецепторами на мембранах клеток щеточной каемки слизистой подвздошной кишки; (3) затем в течение следующих нескольких часов витамин B_{12} транспортируется в кровь путем пиноцитоза; в результате внутренний фактор и витамин вместе переносятся через мембрану. Следовательно, недостаток внутреннего фактора ведет к уменьшению доступности витамина B_{12} из-за нарушения всасывания витамина.

Сразу после всасывания из желудочно-кишечного тракта витамин B_{12} сначала накапливается в печени в большом количестве, затем медленно выделяется по мере потребности в нем костного мозга. Минимальное количество витамина B_{12}, необходимое ежедневно для поддержания нормального созревания красных клеток крови, составляет всего 1–3 мкг, а нормальное накопление в печени и других тканях тела примерно в 1000 раз больше этого количества. Следовательно, обычно для развития анемии в связи с нарушением созревания эритроцитов недостаточность всасывания B_{12} должна продолжаться 3–4 года.

Недостаточность созревания, связанная с дефицитом фолиевой кислоты (птероилглутаминовой кислоты). Фолиевая кислота является нормальным компонентом овощей, некоторых фруктов и мяса (особенно, печени). Однако она легко разрушается во время приготовления пищи. Кроме того, люди с нарушением всасывания в желудочно-кишечном тракте, например при часто встречающемся заболевании тонкого кишечника, которое называют *спру*, обычно имеют серьезные затруднения всасывания и фолиевой кислоты, и витамина B_{12}. Следовательно, во многих случаях причиной нарушений созревания является недостаточность всасывания в кишечнике и фолиевой кислоты, и витамина B_{12}.

Формирование гемоглобина

Синтез гемоглобина начинается в проэритробластах и продолжается даже на стадии ретикулоцита красных клеток крови. Следовательно, когда ретикулоциты оставляют костный мозг и проходят в кровоток, они продолжают формировать минимальные количества гемоглобина в течение примерно следующего дня до тех пор, пока не станут зрелыми эритроцитами.

На рис. 32–5 показаны основные химические этапы формирования гемоглобина. Сначала сукцинил-КоА, формируемый в метаболическом цикле Кребса (см. главу 67), связывается с глицином, образуя молекулу пиррола. В свою очередь, четыре молекулы пиррола объединяются, образуя протопорфирин IX, который затем соединяется с железом, формируя молекулу *гема*. Наконец, каждая молекула гема присоединяется к синтезируемому рибосомами длинному полипептиду *глобину*, формируя субъединицу гемоглобина, называемую *гемоглобиновой цепочкой* (рис. 32–6). Каждая цепочка имеет молекулярную массу около 16000; в свою очередь, четыре такие цепочки свободно связываются вместе, формируя целую гемоглобиновую молекулу.

Существуют несколько легких вариаций гемоглобиновых цепочек в зависимости от аминокислотного состава полипептидной части субъединицы. Разные *типы цепочек* обозначают как *альфа, бета, гамма* и *дельта*. Наиболее распространенная форма гемоглобина взрослого человека — *гемоглобин А*. Он представляет собой комбинацию *двух альфа-цепочек* и *двух бета-цепочек*. Гемоглобин А имеет молекулярную массу 64458.

Поскольку каждая гемоглобиновая цепочка имеет простетическую группу в виде гема, содержащего атом железа, ясно, что каждая молекула гемоглобина, состоящая из четырех таких цепочек, содержит четыре атома железа. Каждый из них может свободно связываться с одной молекулой кислорода, обеспечивая возможность транспортировки каждой молекулой гемоглобина четырех молекул (или восьми атомов) кислорода.

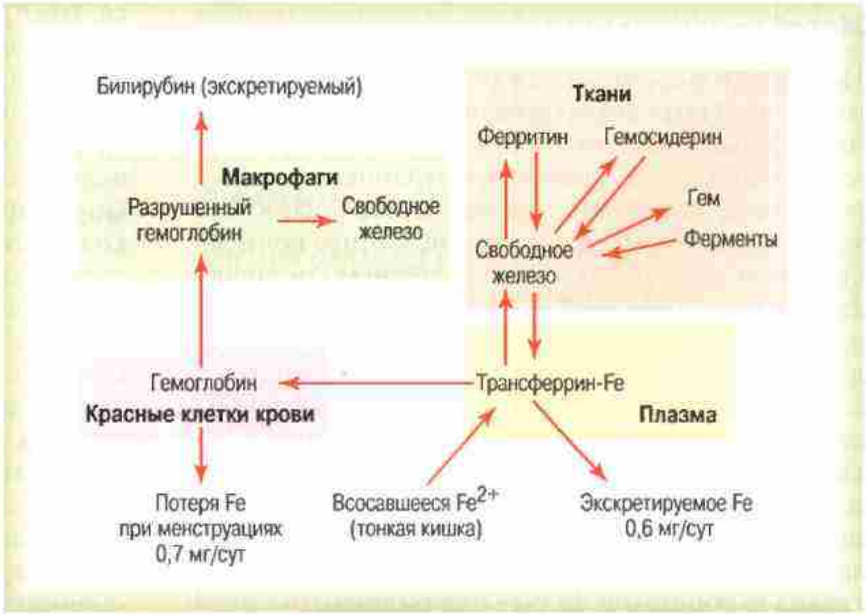


Рис. 32–7

Транспорт и метаболизм железа

Типы гемоглобиновых цепочек в молекуле гемоглобина определяют сродство гемоглобина к кислороду. Патологические изменения цепочек могут менять физические характеристики гемоглобиновой молекулы. Например, при *серповидно-клеточной анемии* в одном участке каждой из двух бета-цепочек аминокислота *валин* заменяется *глутаминовой кислотой*. При низком парциальном давлении кислорода этот тип гемоглобина формирует внутри эритроцитов вытянутые кристаллы, длина которых иногда достигает 15 мкм. Они делают практически невозможным прохождение эритроцитов через многие мелкие капилляры, и острые концы кристаллов, вероятно, разрывают клеточные мембраны, способствуя развитию серповидно-клеточной анемии.

Связывание гемоглобина с кислородом. Наиболее важным свойством гемоглобиновой молекулы является ее способность свободно и обратимо связываться с кислородом. Эта способность детально изложена в главе 40 в связи с дыханием, поскольку главной функцией гемоглобина в организме является соединение его с кислородом в легких и затем освобождение этого кислорода в тканевых капиллярах, где парциальное давление кислорода гораздо ниже, чем в легких.

Кислород *не* соединяется с двумя положительными связями железа гемоглобиновой молекулы. Вместо этого он связывается с так называемыми координационными связями атома железа. Это чрезвычайно свободная связь, поэтому соединение легко обратимо. Более того, кислород не переходит в ионную форму и переносится в виде молекулярного кислорода (составленного из двух атомов кислорода) к тканям, где легко освобождается в тканевые жидкости в форме молекулярного кислорода, а не иона кислорода.

Метаболизм железа

Поскольку железо необходимо для формирования не только гемоглобина, но и других жизненно важных элементов организма (например, *миоглобина, цитохромов, цитохромоксидазы, пероксидазы, каталазы*), важно понять способы утилизации железа в организме. Общее количество железа в теле человека в среднем составляет 4–5 г, причем около 65% этого количества входит в состав гемоглобина. Примерно 4% железа входит в состав миоглобина, 1% находится в составе различных гем-соединений, способствующих внутриклеточному окислению, 0,1% связан с белком трансферрином в плазме крови и 15–30% накапливаются для последующего использования в основном в ретикулоэндотелиальной системе и клетках паренхимы печени главным образом в форме ферритина.

Транспорт и накопление железа. Транспорт, накопление и метаболизм железа в организме схематически представлены на рис. 32–7. После всасывания из тонкого кишечника железо немедленно связывается в плазме крови с бета-глобулином (*апотрансферрином*), формируя *трансферрин*, который затем транспортируется в плазме. Железо в трансферрине связано свободно и, следовательно, может высвобождаться в любую тканевую клетку в любой точке тела. Избыток железа в крови откладывается *в основном* в гепатоцитах и в меньшей степени — в ретикулоэндотелиальных клетках костного мозга.

В цитоплазме клеток железо связывается главным образом с белком *апоферритином*, формируя *ферритин*. Молекулярная масса апоферритина — около 460000, и с этой большой молекулой может соединяться в кластеры радикалов железа разное количество железа; следовательно, ферритин может содержать как большое, так и небольшое количество железа. Железо, которое накапливается в виде ферритина, называют *резервным железом*.

Меньшая часть этого резерва хранится в совершенно нерастворимой форме, называемой *гемосидерином*. Он в основном формируется, когда общее количество железа в теле больше, чем может связать апоферритин. Гемосидерин собирается в клетках в виде больших кластеров, которые видны под микроскопом, как большие частицы. Наоборот, частицы ферритина так малы и рассеяны, что их можно обычно увидеть в цитоплазме клеток только с помощью электронного микроскопа.

Когда уровень железа в плазме падает до низких значений, некоторое его количество из запаса в форме ферритина легко выделяется в плазму и транспортируется в виде трансферрина к нуждающимся в железе областям. Уникальной особенностью молекулы трансферрина является то, что она прочно связывается с рецепторами клеточной мембраны эритробластов в костном мозге. Затем вместе со связанным железом молекула поглощается эритробластом путем эндоцитоза. Внутри клетки трансферрин освобождает железо прямо в митохондрии, где синтезируется гем. При отсутствии адекватного количества трансферрина в крови людей недостаточность транспорта железа к эритробластам может вызвать тяжелую *гипохромную анемию*, которая характеризуется наличием красных клеток крови, содержащих гораздо меньше гемоглобина, чем в норме.

Когда эритроциты завершают свой жизненный путь и разрушаются, гемоглобин, выделившийся из клеток, поглощается моноцитарно-макрофагальными клетками. Железо при этом освобождается и накапливается преимущественно в виде ферритина, чтобы использовать-

ся, когда необходимо, для формирования нового гемоглобина.

Ежедневная потеря железа. Мужчина выделяет примерно 0,6 мг железа ежедневно, главным образом с фекалиями. Дополнительное количество железа теряется при кровотечении. У женщин дополнительная менструальная потеря крови дает долговременную потерю железа в среднем примерно до 1,3 мг/сут.

Всасывание железа в кишечнике

Железо всасывается во всех частях тонкой кишки в основном по следующему механизму. Печень секретирует умеренное количество *апотрансферрина* в желчь, которая по желчному протоку попадает в двенадцатиперстную кишку. Здесь апотрансферрин связывается со свободным железом, а также с некоторыми соединениями железа, например с гемоглобином и миоглобином мяса, — двумя наиболее важными источниками железа в пище. В результате образуется соединение, называемое *трансферрином.* Оно, в свою очередь, связывается с рецепторами в мембранах эпителиальных клеток кишечника. Путем пиноцитоза молекула трансферрина, несущая запас железа, всасывается в эпителиальные клетки, затем выделяется в кровеносные капилляры и транспортируется кровью как *трансферрин плазмы.*

Всасывание железа из кишечника осуществляется чрезвычайно медленно, с максимальной скоростью лишь несколько миллиграммов в сутки. Следовательно, даже при наличии в пище громадных количеств железа всосаться может лишь небольшая его часть.

Регуляция общего содержания железа в организме путем изменения скорости всасывания. Когда организм насыщается железом в такой степени, что практически весь апоферритин оказывается связанным с железом в местах его хранения, скорость дополнительного всасывания железа в кишечнике резко снижается. Наоборот, когда запасы железа истощаются, скорость всасывания может возрастать, вероятно, в 5 раз или более по сравнению с нормой. Таким образом, общее количество железа в организме регулируется в основном путем изменения скорости всасывания.

Продолжительность жизни и разрушение красных клеток крови

Когда эритроциты выходят из костного мозга в систему кровообращения, они в норме циркулируют в среднем 120 сут, прежде чем разрушатся. Хотя зрелые клетки не имеют ядра, митохондрий или эндоплазматического ретикулума, они все же имеют цитоплазматические ферменты, способные метаболизировать глюкозу и формировать небольшое количество аденозинтрифосфата. Эти ферменты также: (1) поддерживают пластичность клеточной мембраны; (2) участвуют в транспорте ионов через мембрану; (3) удерживают железо гемоглобина клетки в двухвалентной форме, не давая ему переходить в трехвалентную форму; (4) предупреждают окисление белков красных клеток крови. Даже при этих условиях активность метаболических систем старых красных клеток крови постепенно снижается, и клетки становятся все более хрупкими, по-видимому, в связи с ослаблением их жизненных процессов.

Сразу после того, как мембрана эритроцитов становится хрупкой, клетки разрываются при прохождении через некоторые сужения круга кровообращения. Многие красные клетки крови подвергаются саморазрушению в селезенке, когда они проходят через ее красную пульпу. Пространства между структурными трабекулами красной пульпы, через которые должны пройти большинство клеток, имеют ширину лишь 3 мкм, тогда как диаметр красной клетки крови равен 8 мкм. Когда селезенку удаляют, количество циркулирующих в крови старых, патологически измененных эритроцитов значительно возрастает.

Разрушение гемоглобина. При разрыве эритроцитов их гемоглобин почти сразу же фагоцитируется макрофагами во многих частях тела, но особенно клетками Купфера печени и макрофагами селезенки и костного мозга. В течение нескольких следующих часов или дней макрофаги освобождают железо из гемоглобина, и оно возвращается в кровь и переносится трансферрином либо в костный мозг для формирования новых красных клеток крови, либо в печень и другие ткани для хранения в форме ферритина. Порфириновая часть молекулы гемоглобина превращается макрофагами через ряд стадий в желчный пигмент *билирубин*, который выделяется в кровь и позднее удаляется из организма путем секреции печенью в желчь (см. главу 70).

Анемии

Анемия означает недостаток гемоглобина в крови, причиной может быть либо слишком малое число красных клеток крови, либо слишком малое количество гемоглобина в этих клетках. Далее представлены некоторые типы анемий и их физиологические причины.

Анемия, связанная с потерей крови. После острой кровопотери организм возмещает жидкую часть плазмы в течение 1–3 сут, но при этом концентрация красных клеток крови остается низкой. Концентрация эритроцитов обычно восстанав-

ливается до нормы в течение 3–6 нед, если не происходит повторного кровотечения.

Часто при хронической кровопотере у человека железо из кишечника не может всасываться достаточно быстро, чтобы обеспечить адекватное возмещение теряемого с кровью гемоглобина. Формируемые в этом случае красные клетки крови гораздо мельче нормальных эритроцитов и содержат слишком мало гемоглобина, что характерно для *микроцитарной гипохромной анемии*; такие эритроциты показаны на рис. 32–3.

Апластическая анемия. *Аплазия костного мозга* означает потерю функционирующего костного мозга. Например, у человека, подвергшегося облучению гамма-лучами при взрыве атомной бомбы, может произойти полное разрушение костного мозга с последующим развитием в течение нескольких недель летальной анемии. Тот же эффект могут вызвать избыточная рентгенотерапия, некоторые промышленные химикаты и даже лекарства, к которым у человека может быть повышенная чувствительность.

Мегалобластная анемия. На основании изложенного ранее обсуждения роли витамина B_{12}, фолиевой кислоты и внутреннего фактора, секретируемого слизистой желудка, легко понять, что недостаток любого из этих веществ может привести к замедлению репродукции эритроцитов в костном мозге. В результате формируются слишком крупные красные клетки крови разнообразной формы, которые называют *мегалобластами*. Следовательно, атрофия слизистой желудка, например при *пернициозной анемии*, или потеря всего желудка после хирургической тотальной гастрэктомии могут привести к *мегалобластной анемии*. Мегалобластная анемия часто развивается также у больных с кишечной спру, при которой плохо всасываются фолиевая кислота, витамин B_{12} и другие соединения витаминов группы В. Поскольку при этих состояниях эритробласты не могут пролиферировать достаточно быстро, чтобы формировать нормальное количество красных клеток крови, те эритроциты, которые формируются, по большей части увеличены в размерах, имеют неправильную форму и ломкие мембраны. Эти клетки легко рвутся, оставляя человека без необходимого количества красных клеток крови.

Гемолитическая анемия. Различные аномалии красных клеток крови, многие из которых — наследственные, делают клетки столь хрупкими, что они легко разрываются, проходя через капилляры, особенно в селезенке. Даже если количество формируемых красных клеток крови в норме или значительно ее превышает, как при некоторых гемолитических болезнях, срок жизни хрупкого эритроцита так короток, что клетки разрушаются быстрее, чем могут формироваться нормальные эритроциты; результатом этого является тяжелая анемия. Далее указаны некоторые из таких типов анемий.

При *наследственном сфероцитозе* красные клетки крови очень мелкие и *сферические*, а не двояковогнутые диски. Эти клетки не могут выдерживать сдавливания, поскольку не имеют нормальной свободной, мешкообразной клеточной мембраны, характерной для двояковогнутых дисков. При прохождении через пульпу селезенки и некоторые другие сосудистые ложа они легко ломаются даже при небольшом сдавливании.

При *серповидно-клеточной анемии*, которой болеют 0,3–1,0% коренных жителей Западной Африки, красные клетки крови содержат аномальный гемоглобин — *гемоглобин S* с поврежденными β-цепочками в его молекуле. Под действием низких концентраций кислорода такой гемоглобин осаждается в виде длинных кристаллов внутри эритроцита. Эти кристаллы удлиняют клетку и придают ей вид серпа, а не двояковогнутого диска. Кроме того, осажденный гемоглобин повреждает клеточную мембрану, в результате клетка становится очень хрупкой, что сопровождается тяжелой анемией. Такие больные часто переживают порочный круг событий, называемый *кризисом серповидно-клеточной болезни*, при котором низкое напряжение кислорода в тканях вызывает образование серповидных форм эритроцитов, что ведет к разрушению красных клеток крови, а значит — к дальнейшему снижению напряжения кислорода, усилению образования серповидных форм и разрушению красных клеток крови. Сразу после начала процесс быстро прогрессирует, приводя в течение нескольких часов к резкому снижению числа красных клеток крови и часто — к смерти.

При *гемолитической болезни новорожденных* (*эритробластозе*) антитела от резус-отрицательной (Rh^-) матери атакуют резус-положительные (Rh^+) эритроциты плода. В результате резус-положительные клетки становятся ломкими, что ведет к их быстрому разрушению, способствуя развитию у новорожденного тяжелой анемии (см. главу 35). Чрезвычайно быстрое формирование новых эритроцитов для возмещения разрушенных при гемолитической болезни новорожденных ведет к выделению в кровь из костного мозга большого количества молодых *бластных* форм красных клеток крови.

Влияние анемии на функцию системы кровообращения

Вязкость крови почти полностью зависит от концентрации в крови красных клеток (см. главу 14). При тяжелой анемии вязкость крови может снижаться до величины лишь в 1,5 раза вы-

ше вязкости воды вместо нормального значения около 3. Это снижает сопротивление току крови в периферических кровеносных сосудах, способствуя значительному увеличению кровотока через ткани и увеличению венозного возврата, в связи с чем значительно увеличивается сердечный выброс. Более того, гипоксия, связанная с уменьшением транспорта кислорода кровью, сопровождается расширением кровеносных сосудов в тканях, что является дополнительной причиной увеличения возврата крови к сердцу и подъему сердечного выброса до еще более высокого уровня, иногда в 3–4 раза выше нормы. Таким образом, одним из основных эффектов анемии является значительное *увеличение сердечного выброса*, а также *возрастание нагрузки на насосную функцию сердца*.

Увеличенный сердечный выброс при анемии частично компенсирует связанное с анемией уменьшение транспорта кислорода, поскольку скорость кровотока может возрастать настолько, чтобы к тканям доставлялось почти нормальное количество кислорода. Однако если человек с анемией начинает выполнять физическую нагрузку, сердце не способно перекачивать гораздо большее количество крови, чем оно уже нагнетает в сосудистую систему. Следовательно, во время физической нагрузки, значительно увеличивающей потребность тканей в кислороде, развивается крайняя степень тканевой гипоксии, и в результате возникает *острая сердечная недостаточность*.

Полицитемия

Вторичная полицитемия. Каждый раз при тканевой гипоксии, связанной со значительным снижением давления кислорода во вдыхаемом воздухе, например на больших высотах, или с недостаточной доставкой кислорода к тканям, как при сердечной недостаточности, кроветворные органы автоматически формируют большие количества дополнительных красных клеток крови. Это состояние называют *вторичной полицитемией*, и количество эритроцитов обычно поднимается до 6–7 млн/мм^3, т.е. примерно на 30% выше нормы.

Распространенный тип вторичной полицитемии, называемой *физиологической полицитемией*, развивается у людей, родившихся и постоянно живущих на высоте от 4000 до 5000 м, где в атмосфере очень мало кислорода. Количество кислорода у этих людей составляет обычно 6–7 млн/мм^3, что позволяет им выполнять непрерывную работу с высоким уровнем нагрузки даже в разреженной атмосфере.

Истинная полицитемия (эритремия). Кроме физиологической полицитемии, у людей встречается патологическое состояние, называемое *истинной полицитемией*, или *эритремией*, при которой количество красных клеток крови может быть 7–8 млн/мм^3, а гематокрит — 60–70% вместо нормального показателя 40–45%. Эритремия связана с генетическим отклонением в гемоцитобластных клетках, из которых формируются клетки крови. При эритремии бластные клетки не прекращают формировать эритроциты, когда уже существуют слишком много клеток. Это ведет к избыточной продукции красных клеток крови подобно тому, как опухоль молочной железы вызывает избыточную продукцию клеток железы специфического типа. Обычно это сопровождается также избыточной продукцией белых клеток крови и тромбоцитов.

При эритремии увеличивается не только гематокрит, но и общий объем крови, в некоторых случаях — почти вдвое по сравнению с нормой. В результате вся сосудистая система становится чрезмерно переполненной кровью. Кроме того, многие кровеносные капилляры закупориваются вязкой кровью; вязкость крови при эритремии иногда в 10 раз превышает вязкость воды (в норме этот показатель лишь в 3 раза выше вязкости воды).

Влияние полицитемии на функцию системы кровообращения

Часто в связи со значительным увеличением вязкости крови при полицитемии кровоток через периферические кровеносные сосуды очень замедляется. В соответствии с факторами, регулирующими возврат крови к сердцу, которые обсуждались в главе 20, увеличение вязкости крови *снижает* скорость венозного возврата к сердцу. При полицитемии объем крови значительно возрастает, способствуя *увеличению* венозного возврата. В связи с этим сердечный выброс при полицитемии не слишком отличается от нормы, поскольку эти два фактора более или менее нейтрализуют друг друга.

Артериальное давление у большинства людей с полицитемией также нормальное, хотя примерно у трети из них оно повышено. Это значит, что механизмы, регулирующие кровяное давление, обычно могут компенсировать связанную с увеличенной вязкостью крови тенденцию к возрастанию периферического сопротивления, а значит, и артериального давления. Однако в определенных условиях эти механизмы регуляции оказываются недостаточными, и развивается гипертензия.

Цвет кожи в большой степени зависит от количества крови в венозном сплетении сосочкового слоя кожи. При эритремии количество крови в этом сплетении обычно увеличивается. Более того, поскольку кровь медленно течет че-

рез капилляры, большее, чем в норме, количество гемоглобина теряет свой кислород прежде, чем войти в венозное сплетение. Синий цвет этого дезоксигенированного гемоглобина маскирует красный цвет оксигенированного гемоглобина. В связи с этим человек с истинной полицитемией обычно имеет красный цвет лица с синюшным оттенком.

Литература

Alayash A.I. Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? Nat Rev Drug Discov 3:152, 2004.

Brissot P., Troadec M.B., Loreal O. The clinical relevance of new insights in iron transport and metabolism. Curr Hematol Rep 3:107, 2004.

Claster S., Vichinsky E.P. Managing sickle cell disease. BMJ 327:1151, 2003.

Fandrey J. Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 286:R977, 2004.

Hallberg L. Perspectives on nutritional iron deficiency. Annu Rev Nutr 21:1, 2001.

Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Andrews N.C. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. Cell 117:285, 2004.

Lappin T. The cellular biology of erythropoietin receptors. Oncologist 8(Suppl 1):15, 2003.

Maxwell P. HIF-1: an oxygen response system with special relevance to the kidney. J Am Soc Nephrol 14:2712, 2003.

Persons D.A. Update on gene therapy for hemoglobin disorders. Curr Opin Mol Ther 5:508, 2003.

Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis — a new look at an old disease. N Engl J Med 350:2383, 2004.

Shah S., Vega R. Hereditary spherocytosis. Pediatr Rev 25:168, 2004.

Tefferi A. A contemporary approach to the diagnosis and management of polycythemia vera. Curr Hematol Rep 2:237, 2003.

Trigg M.E. Hematopoietic stem cells. Pediatrics 113 (4 Suppl): 1051, 2004.

Устойчивость организма к инфекции: I. Лейкоциты, гранулоциты, моноцитарно-макрофагальная система и воспаление

Наш организм постоянно подвергается воздействию бактерий, вирусов, грибков и паразитов. В норме это происходит в разной степени в коже, ротовой полости, дыхательных путях, кишечном тракте, покровных мембранах глаз и даже в мочевом тракте. Многие из этих инфекционных агентов способны вызывать серьезные нарушения физиологических функций или даже смерть, если они вторгаются в глубокие ткани. Периодически мы подвергаемся также воздействию других весьма опасных бактерий и вирусов, кроме тех, которые присутствуют в норме, и они могут вызывать острые смертельные болезни, например пневмонии, стрептококковые инфекции и брюшной тиф.

Наш организм имеет специфическую систему для борьбы с разными инфекционными и токсическими агентами. Она включает лейкоциты (белые клетки крови) и тканевые клетки, происходящие из лейкоцитов. С целью предупреждения болезни эти клетки работают вместе: (1) непосредственно разрушая вторгшиеся бактерии или вирусы с помощью *фагоцитоза*; (2) формируя *антитела* и *активированные лимфоциты*, способные разрушать или инактивировать внедрившийся агент. Данная глава посвящена первому из этих путей, а глава 34 — второму.

Лейкоциты (белые клетки крови)

Лейкоциты, называемые также *белыми клетками крови*, являются *подвижными единицами* защитной системы организма. Они формируются в костном мозге (*гранулоциты*, *моноциты* и некоторые *лимфоциты*) и в лимфоидной ткани (*лимфоциты* и *плазматические клетки*). После формирования лейкоциты транспортируются в кровь к разным частям тела, где они необходимы.

Важным свойством лейкоцитов является их способность перемещаться к областям инфицирования и воспаления, обеспечивая быструю и мощную защиту против инфекционных агентов. Как мы увидим позже, гранулоциты и моноциты имеют особую способность «разыскивать и разрушать» внедрившихся инородных «оккупантов».

Общая характеристика белых клеток крови

Типы белых клеток крови. В норме в крови присутствуют шесть типов белых клеток крови: *полиморфноядерные нейтрофилы*, *полиморфноядерные эозинофилы*, *полиморфноядерные базофилы*, *моноциты*, *лимфоциты* и иногда — *плазматические клетки*. Кроме того, существует боль-

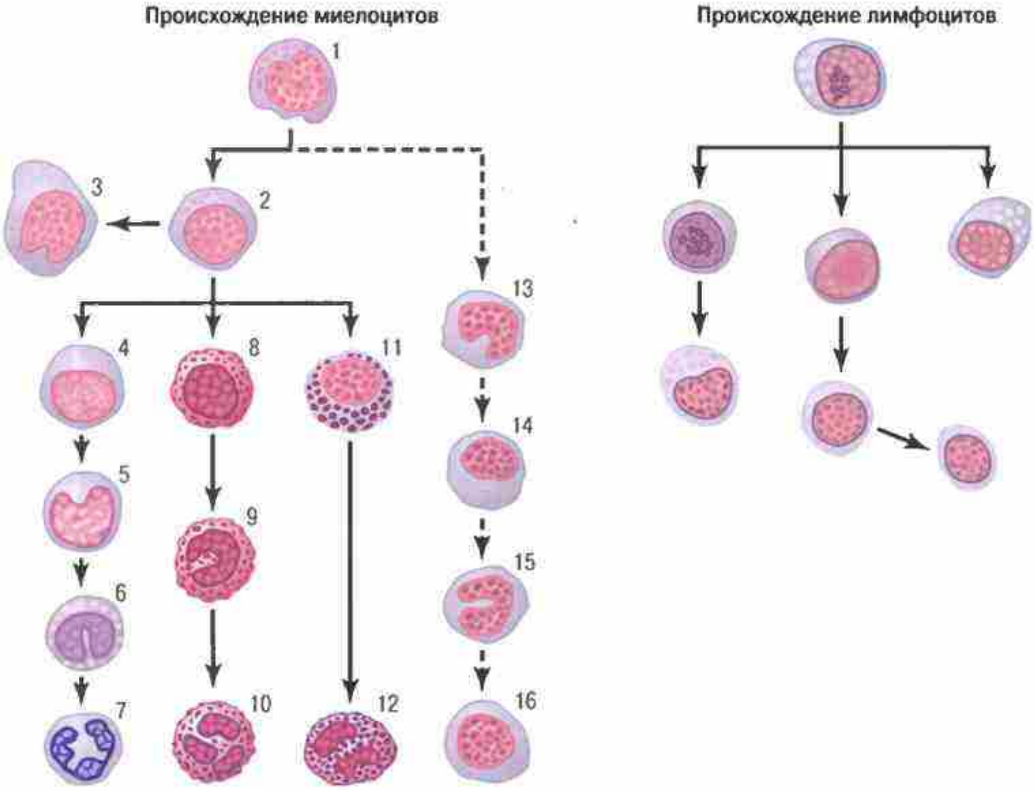


Рис. 33–1

Происхождение белых клеток крови. Разные клетки миелоцитарного ряда: 1 – миелобласт, 2 – промиелоцит; 3 – мегакариоцит; 4 – нейтрофильный миелоцит; 5 – молодой нейтрофильный метамиелоцит; 6 – палочкоядерный нейтрофильный метамиелоцит; 7 – полиморфноядерный нейтрофил; 8 – эозинофильный миелоцит; 9 – эозинофильный метамиелоцит; 10 – полиморфноядерный эозинофил; 11 – базофильный миелоцит; 12 – полиморфноядерный базофил; 13–16 – стадии формирования моноцитов

шое количество *тромбоцитов*, представляющих фрагменты клеток другого типа — *мегакариоцитов*, которые, подобно лейкоцитам, обнаруживают в костном мозге. Первые три типа клеток имеют зернистость, как в клетках 7, 10 и 12 на рис. 33–1, поэтому их называют *гранулоцитами* или, согласно клинической терминологии, *полиморфноядерными клетками* из-за многочисленных ядер.

Гранулоциты и моноциты защищают организм от внедряющихся агентов, главным образом путем их поглощения, т.е. *фагоцитоза*. Лимфоциты и плазматические клетки функционируют в основном в связи с иммунной системой (см. главу 34). Наконец, специфической функцией тромбоцитов является активация механизма свертывания крови (см. главу 36).

Концентрации разных типов лейкоцитов в крови. Взрослый человек имеет около 7000 белых клеток крови на *микролитр* крови (сравните с 5 млн красных клеток крови). По отношению к общему количеству лейкоцитов нормальное процентное содержание разных их типов приблизительно следующее.

Полиморфноядерные нейтрофилы	62,0%
Полиморфноядерные эозинофилы	2,3%
Полиморфноядерные базофилы	0,4%
Моноциты	5,3%
Лимфоциты	30,0%

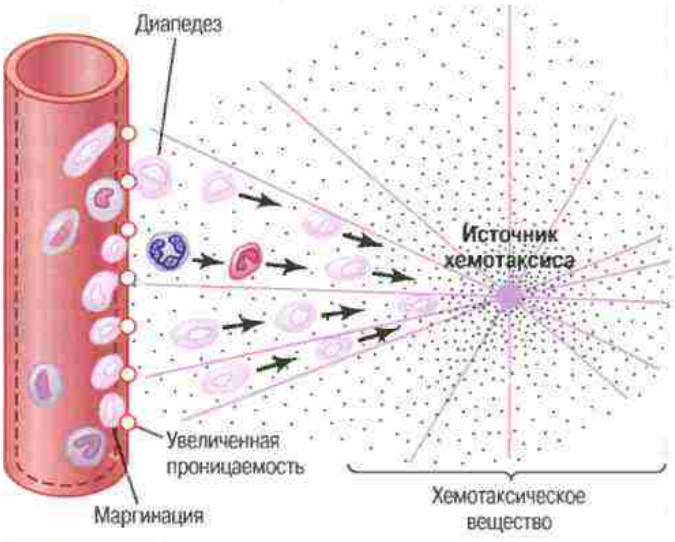


Рис. 33–2

Движение нейтрофилов путем диапедеза через поры капилляров и путем хемотаксиса по направлению к области повреждения ткани

Количество тромбоцитов, которые являются лишь фрагментами клеток, в каждом микролитре крови в норме — около 300000.

Происхождение белых клеток крови

Ранняя дифференцировка полипотентной гемопоэтической стволовой клетки в разные типы коммитированных стволовых клеток показана на рис. 32–2. Помимо клеток, предназначенных

для образования эритроцитов, формируются два основных направления дифференцировки *белых клеток крови*: миелоцитарное и лимфоцитарное. Слева на рис. 33–1 показано *миелоцитарное направление дифференцировки*, начинающееся с *миелобласта*; справа показано *лимфоцитарное направление дифференцировки*, начинающееся с *лимфобласта*.

Гранулоциты и моноциты формируются только в костном мозге. Лимфоциты и плазматические клетки образуются главным образом в разных лимфогенных тканях, особенно в лимфатических железах, селезенке, тимусе, миндалинах и в разнообразных очагах лимфоидной ткани повсюду в теле, например в костном мозге и так называемых пейеровых бляшках под эпителием кишечной стенки.

Лейкоциты, сформированные в костном мозге, хранятся там до тех пор, пока не возникнет необходимость их выхода в систему кровообращения. Выход осуществляется под действием различных факторов, которые обсуждаются далее. В норме в костном мозге хранятся примерно в 3 раза больше лейкоцитов по сравнению с количеством этих клеток, циркулирующих в крови. Это составляет примерно 6-суточный запас лейкоцитов.

Лимфоциты хранятся главным образом в различных лимфоидных тканях, за исключением небольшого их числа, временно транспортируемого в кровь.

Как показано на рис. 33–1, мегакариоциты (клетка 3) также формируются в костном мозге. Они фрагментируются, и небольшие фрагменты, известные как *пластинки* (или *тромбоциты*), затем выходят в кровь. Они очень важны для запуска процесса свертывания крови.

Продолжительность жизни белых клеток крови

Жизнь гранулоцитов после их выделения из костного мозга в норме продолжается 4–8 ч в циркулирующей крови и еще 4–5 сут в тканях, которые в них нуждаются. Во время тяжелой тканевой инфекции этот общий срок жизни часто укорачивается до нескольких часов, поскольку гранулоциты поступают еще быстрее в инфицированную область, выполняют свои функции и в процессе этого саморазрушаются.

Моноциты тоже имеют короткий транзитный период, находясь в крови 10–20 ч, затем выходят через мембраны капилляров в ткани. В тканях размер моноцитов значительно увеличивается, они становятся *тканевыми макрофагами*, и в такой форме могут жить месяцами до тех пор, пока не разрушатся во время выполнения фагоцитарной функции. Тканевые макрофаги составляют основу *тканевой макрофагальной системы*, которая обеспечивает постоянную защиту против инфекции, что подробно обсуждается далее.

Лимфоциты постоянно поступают в систему кровообращения вместе с дренажом лимфы из лимфатических узлов и другой лимфоидной ткани. Через несколько часов они выходят из крови в ткани путем диапедеза. Затем лимфоциты вновь входят в лимфу и опять возвращаются в кровь; так происходит постоянная циркуляция лимфоцитов в теле. Срок жизни лимфоцитов составляет недели или месяцы в зависимости от потребности организма в этих клетках.

Тромбоциты в крови заменяются примерно каждые 10 сут; другими словами, каждые сутки формируются примерно 30000 пластинок на каждый микролитр крови.

Нейтрофилы и макрофаги защищают от инфекций

Именно нейтрофилы и тканевые макрофаги в основном атакуют и разрушают внедрившиеся бактерии, вирусы и другие вредоносные агенты. Нейтрофилы — зрелые клетки, способные атаковать и разрушать бактерии даже в циркулирующей крови. Наоборот, тканевые макрофаги начинают жизнь как моноциты крови и, пока они находятся в крови, являются незрелыми клетками с низкой способностью к борьбе с инфекционными агентами. Однако сразу после выхода в ткани моноциты начинают разбухать, иногда увеличиваясь в диаметре в 5 раз до размера, видимого невооруженным глазом — 60–80 мкм. Теперь эти клетки называют *макрофагами*, и они обладают очень высокой способностью бороться с внутритканевыми болезнетворными агентами.

Белые клетки крови выходят в тканевые пространства путем диапедеза. Нейтрофилы и моноциты могут протискиваться через поры кровеносных капилляров путем *диапедеза*. Это значит, что даже если пора гораздо меньше размера клетки, небольшая часть клетки вдвигается в нее и моментально сжимается до размера поры (рис. 33–2).

Белые клетки крови продвигаются через тканевые пространства амебоидными движениями. И нейтрофилы, и макрофаги могут двигаться через ткани амебоидными движениями (см. главу 2). Некоторые клетки двигаются со скоростью, достигающей 40 мкм/мин, т.е. каждую минуту перемещаются на расстояние, равное их собственной длине.

Белые клетки крови притягиваются к области воспаления путем хемотаксиса. Многие химические вещества в тканях заставляют нейтрофилы и макрофаги двигаться по направлению к источнику химического агента. Этот феномен, показанный на рис.

33–2, известен как *хемотаксис*. При воспалении ткани формируется, по крайней мере, дюжина разных продуктов, способных вызывать хемотаксис по направлению к воспаленной области. К таким веществам относят: (1) некоторые из бактериальных или вирусных токсинов; (2) продукты дегенерации самих воспаленных тканей; (3) некоторые продукты реакции системы комплемента (см. главу 34), активируемой в воспаленных тканях; (4) некоторые продукты взаимодействия, возникающие при свертывании плазмы в воспаленной области, и другие вещества.

Как показано на рис. 33–2, хемотаксис зависит от градиента концентрации хемотаксического вещества. Самая высокая концентрация — около источника, который управляет однонаправленным движением белых клеток крови. Хемотаксис эффективен на расстоянии до 100 мкм от воспаленной ткани. Следовательно, поскольку практически нет тканевой области, расположенной на расстоянии больше 50 мкм от капилляра, хемотаксический сигнал может легко перемещать массы лейкоцитов из капилляров в воспаленную область.

Фагоцитоз

Наиболее важной функцией нейтрофилов и макрофагов является *фагоцитоз* — поглощение клеткой вредоносного агента. Фагоциты избирательны в отношении материала, который они фагоцитируют; иначе они могли бы фагоцитировать нормальные клетки и структуры организма. Осуществление фагоцитоза зависит главным образом от трех специфических условий.

Во-первых, большинство естественных структур имеют гладкую поверхность, которая препятствует фагоцитозу. Но если поверхность неровная, возможность фагоцитирования возрастает.

Во-вторых, большинство естественных поверхностей имеют защитные белковые оболочки, отталкивающие фагоциты. С другой стороны, большинство погибших тканей и инородных частиц лишены защитных оболочек, что делает их объектом фагоцитоза.

В-третьих, иммунная система организма (см. главу 34) образует *антитела* против инфекционных агентов, например бактерий. Антитела прикрепляются к мембранам бактерий, и бактерии становятся особенно чувствительными к фагоцитозу. Для осуществления этой функции молекула антитела также соединяется с продуктом С3 *каскада комплемента* — дополнительной частью иммунной системы, обсуждаемой в следующей главе. Молекулы С3, в свою очередь, прикрепляются к рецепторам на мембране фагоцитов, инициируя фагоцитоз. Этот процесс выбора и фагоцитоза называют *опсонизацией*.

Фагоцитоз, осуществляемый нейтрофилами. Нейтрофилы, входящие в ткани, являются уже зрелыми клетками, способными к немедленному фагоцитозу. При встрече с частицей, которая должна быть фагоцитирована, нейтрофил сначала прикрепляется к ней, а затем выпускает псевдоподии во всех направлениях вокруг частицы. На противоположной стороне частицы псевдоподии встречаются и сливаются друг с другом. При этом образуется замкнутая камера, содержащая фагоцитируемую частицу. Затем камера погружается в цитоплазматическую полость и отрывается от наружной стороны клеточной мембраны, формируя свободно плавающий *фагоцитарный пузырек* (также называемый *фагосомой*) внутри цитоплазмы. Один нейтрофил обычно может фагоцитировать от 3 до 20 бактерий, прежде чем он сам инактивируется или погибает.

Фагоцитоз, осуществляемый макрофагами. Макрофаги представляют собой конечную стадию развития моноцитов, входящих в ткани из крови. При активации иммунной системой (см. главу 34) они становятся гораздо более мощными фагоцитами, чем нейтрофилы, и часто могут фагоцитировать до 100 бактерий. Макрофаги также способны поглощать гораздо более крупные частицы, даже целые эритроциты и иногда малярийных паразитов, тогда как нейтрофилы не могут фагоцитировать частички, размер которых значительно превышает размер бактерии. Кроме того, макрофаги могут выталкивать конечные продукты и часто живут и функционируют в течение многих месяцев.

Сразу после фагоцитирования большинство частиц перевариваются внутриклеточными ферментами. После фагоцитирования инородной частицы лизосомы и другие цитоплазматические гранулы нейтрофила или макрофага немедленно вступают в контакт с фагоцитарным пузырьком, их мембраны сливаются, в результате в пузырек вбрасываются многие переваривающие ферменты и бактерицидные вещества. Таким образом, фагоцитарный пузырек теперь становится *переваривающим пузырьком*, и сразу начинается расщепление фагоцитированной частицы.

И нейтрофилы, и макрофаги содержат громадное количество лизосом, наполненных *протеолитическими ферментами*, особенно приспособленными для переваривания бактерий и других чужеродных белковых веществ. Лизосомы макрофагов (но не нейтрофилов) содержат также большое количество *липаз*, которые разрушают толстые липидные мембраны, покрывающие некоторые бактерии, например туберкулезную палочку.

И нейтрофилы, и макрофаги могут уничтожать бактерии. Кроме переваривания поглощенных бактерий в

фагосомах нейтрофилы и макрофаги содержат *бактерицидные агенты*, уничтожающие большинство бактерий, даже если лизосомальные ферменты не могут их переварить. Это особенно важно, поскольку некоторые бактерии имеют защитные оболочки или другие факторы, предупреждающие их разрушение пищеварительными ферментами. Основная часть «убивающего» эффекта связана с действием некоторых мощных *окислителей*, образуемых в больших количествах ферментами мембраны фагосомы, или специфической органеллой, называемой *пероксисомой*. К этим окислителям относятся *супероксид* (O_2^-), *пероксид водорода* (H_2O_2) *и гидроксильные ионы* ($-OH^-$), каждый из них даже в небольших количествах смертелен для большинства бактерий. Кроме того, один из лизосомальных ферментов — миелопероксидаза — катализирует реакцию между H_2O_2 и ионами Cl^- с образованием гипохлорита — мощного бактерицидного агента.

Однако некоторые бактерии, особенно туберкулезная палочка, имеют оболочки, устойчивые к лизосомальному перевариванию, и к тому же секретируют вещества, отчасти препятствующие «убивающим» эффектам нейтрофилов и макрофагов. Такие бактерии ответственны за многие хронические болезни, например туберкулез.

Моноцитарно-макрофагальная клеточная система (ретикулоэндотелиальная система)

В предыдущих разделах мы обсуждали макрофаги в основном как мобильные клетки, способные блуждать в тканях. Однако большая часть моноцитов после попадания их в ткани и превращения в макрофаги прикрепляется к тканям и остается прикрепленной в течение нескольких месяцев и даже лет до тех пор, пока они не понадобятся для выполнения специфических местных защитных функций. Как и мобильные макрофаги, они способны фагоцитировать большое количество бактерий, вирусов, некротических тканей или других инородных частиц. При соответствующей стимуляции фиксированные макрофаги могут отрываться от мест их прикрепления и вновь становиться мобильными макрофагами, реагирующими на хемотаксис и другие стимулы, связанные с воспалительным процессом. Таким образом, организм имеет широко распространенную моноцитарно-макрофагальную систему фактически во всех тканевых областях.

Общую совокупность моноцитов, мобильных макрофагов, фиксированных тканевых макрофагов и некоторых специализированных эндотелиальных клеток костного мозга, селезенки и лимфатических узлов называют *ретикулоэндотелиальной системой*. Однако все или почти все эти клетки происходят из моноцитарных стволовых клеток; следовательно, ретикулоэндотелиальная система практически синонимична моноцитарно-макрофагальной системе. Поскольку термин *ретикулоэндотелиальная система* гораздо более распространен в медицинской литературе, чем термин *моноцитарно-макрофагальная система*, его следует понимать как генерализованную фагоцитарную систему, локализованную во всех тканях, особенно в тех тканевых

Рис. 33–3

Функциональная схема лимфатического узла [Ham A.W. Histology, 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1969: Gartner L.P., Hiatt J.L. Color Textbook of Histology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001; с измен.]

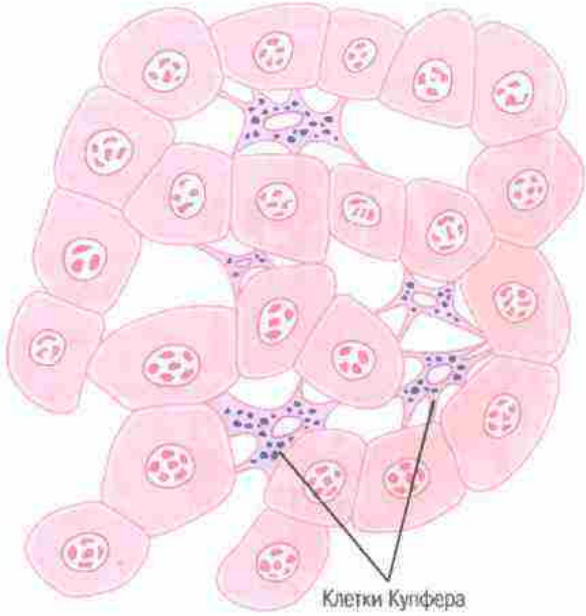


Рис. 33–4

Клетки Купфера, выстилающие синусоиды печени, показаны в виде клеток, которые фагоцитировали в цитоплазму частицы туши [Copenhaver W.M. et al. Bailey's Textbook of Histology, 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1971; с измен.]

областях, где должны разрушаться большие количества частиц, токсинов и других нежелательных веществ.

Тканевые макрофаги в коже и подкожных тканях (гистиоциты). Нормальная кожа в основном недоступна для инфекционных агентов, но при ее повреждении возможно инфицирование подкожной ткани, в результате развивается локальное воспаление. Местные тканевые макрофаги могут делиться *in situ* (на своем месте) и формировать еще больше макрофагов. Затем они выполняют обычные функции, атакуя и разрушая инфекционные агенты, как было изложено ранее.

Макрофаги в лимфатических узлах. По существу ни один корпускулярный материал, попавший в ткани, например бактерии, не может проходить непосредственно через капиллярные мембраны в кровь. Вместо этого, если частицы не разрушились местно в тканях, они входят в лимфу и текут к лимфатическим узлам, расположенным периодически вдоль хода лимфооттока. Чужеродные частицы задерживаются в этих узлах, в сетчатой структуре их синусов, выстланных *тканевыми макрофагами.*

На рис. 33–3 показана общая организация лимфатического узла. Видно, что по приносящим лимфатическим сосудам лимфа проходит через капсулу лимфатического узла, затем течет через *синусы мозгового вещества узла* и через ворота поступает в *выносящие лимфатические сосуды*, которые в итоге опорожняются в венозную кровь.

Большое число макрофагов выстилают синусы лимфатических узлов, и когда любые частицы входят в синусы с лимфой, макрофаги фагоцитируют их и предупреждают распространение по всему телу.

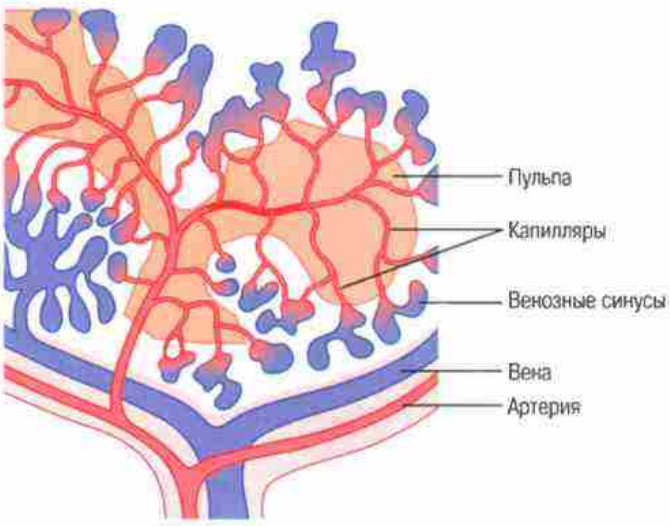


Рис. 33–5

Функциональные структуры селезенки [Bloom W., Fawcett D.W. A Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975]

Альвеолярные макрофаги в легких. Патогенные организмы часто поступают в организм через легкие. Многочисленные тканевые макрофаги являются неотъемлемыми компонентами альвеолярных стенок. Они могут фагоцитировать частицы, попавшие в альвеолы. Если частицы поддаются расщеплению, макрофаги перевариваются их и выделяют конечные продукты в лимфу. Если частицы не поддаются перевариванию, макрофаги часто формируют вокруг них капсулу, создавая «гигантскую клетку», внутри которой частицы остаются до тех пор, пока они медленно не растворятся (если это когда-либо произойдет). Такие капсулы часто формируются вокруг туберкулезных палочек, частичек кремниевой пыли и даже частичек угля.

Макрофаги (клетки Купфера) в синусоидах печени. Еще одним наиболее распространенным путем проникновения бактерий в организм является желудочно-кишечный тракт. Большое число бактерий из проглоченной пищи постоянно проходит через слизистую желудочно-кишечного тракта в кровь воротной вены. Прежде чем эта кровь попадет в общую систему кровообращения, она проходит через синусоиды печени, выстланные тканевыми макрофагами, или *клетками Купфера*, которые показаны на рис. 33–4. Эти клетки формируют такую эффективную систему фильтрации частиц, что практически ни одной бактерии из желудочно-кишечного тракта не удается пройти с кровью воротной вены в системный кровоток. Действительно, киносъемка фагоцитоза клетками Купфера показала, что фагоцитоз одной бактерии осуществляется менее чем за 1/100 сек.

Макрофаги селезенки и костного мозга. Если патогенному организму удалось войти в общую систему кровообращения, существуют другие «линии обороны» тканевой макрофагальной системы, представленные в основном макрофагами селезенки и костного мозга. Макрофаги захватываются ретикулярной сетью этих органов, и при контакте с макрофагами инородные частицы здесь фагоцитируются.

Селезенка похожа на лимфатические узлы, за исключением того, что через ее тканевые пространства течет кровь, а не лимфа. На рис. 33–5 показан участок периферического сегмента ткани селезенки. Видно, что небольшая артерия проникает через селезеночную капсулу в *пульпу селезенки* и заканчивается небольшими капиллярами. Эти капилляры имеют крупные поры, позволяющие цельной крови выходить из капилляров в *тяжи красной пульпы.* Затем кровь постепенно *просачивается* через трабекулярную сеть этих тяжей и в результате возвращается в

кровоток через эндотелиальные стенки *венозных синусов.* Трабекулы красной пульпы, как и венозные синусы, выстланы огромным количеством макрофагов. Этот своеобразный проход крови через тяжи красной пульпы обеспечивает исключительный способ фагоцитирования нежелательных элементов, имеющихся в крови, включая старые и поврежденные красные клетки крови.

Воспаление. Роль нейтрофилов и макрофагов

Воспаление

При повреждении ткани независимо от его причины (бактерии, травма, химические агенты, тепло или любое другое явление) выделяется множество веществ, вызывающих существенные вторичные изменения в окружающих неповрежденных тканях. Весь комплекс этих тканевых изменений называют *воспалением.*

Воспаление характеризуется: (1) расширением местных кровеносных сосудов с последующим избыточным местным кровотоком; (2) увеличением проницаемости капилляров, что способствует утечке большого количества жидкости в интерстициальное пространство; (3) часто — свертыванием жидкости в интерстициальном пространстве в связи с избытком фибриногена и других белков, вытекающих из капилляров; (4) миграцией большого числа гранулоцитов и моноцитов в ткани; (5) отеком тканевых клеток. К тканевым продуктам, вызывающим эти реакции, относятся *гистамин, брадикинин, серотонин, простагландины,* несколько разных *продуктов реакции системы комплемента* (см. главу 34), *продукты реакции свертывающей системы крови* и множество веществ, называемых *лимфокинами,* которые выделяются активированными Т-клетками (частью иммунной системы, см. главу 34). Некоторые из этих веществ мощно активируют макрофагальную систему, и в течение нескольких часов макрофаги начинают уничтожать поврежденные ткани. Но иногда макрофаги повреждают еще живые тканевые клетки.

«Ограждающий» эффект воспаления. Одним из первых результатов воспаления является «ограждение» области повреждения от остальных тканей. Тканевые пространства и лимфатические сосуды в воспаленной области блокируются сгустками фибрина, поэтому через небольшой промежуток времени жидкость с трудом протекает через интерстиций. Этот процесс отгораживания задерживает распространение бактерий или токсических продуктов.

Интенсивность воспалительного процесса обычно пропорциональна степени повреждения ткани. Например, когда *стафилококки* проникают в ткани, они выделяют смертельно опасные клеточные токсины. В результате воспаление развивается быстро, гораздо быстрее, чем сами стафилококки могут размножиться и распространиться. Следовательно, для локальной стафилококковой инфекции характерно быстрое отгораживание, предохраняющее от распространения ее по телу. *Стрептококки,* напротив, не вызывают такого интенсивного локального разрушения тканей. Следовательно, процесс отгораживания развивается медленно, на протяжении многих часов, в течение которых стрептококки успевают размножиться и мигрировать. В результате стрептококки часто проявляют гораздо более выраженную тенденцию к распространению в организме и развитию смертельных состояний, чем стафилококки, несмотря на то, что стафилококки гораздо более губительны для тканей.

Реакции макрофагов и нейтрофилов во время воспаления

Тканевые макрофаги — первая «линия обороны» против инфекции. В течение нескольких минут после начала воспаления макрофаги, уже присутствующие в тканях, немедленно начинают свое фагоцитарное действие, будь то гистиоциты в подкожных тканях, альвеолярные макрофаги в легких, микроглия в мозге или др. При активации продуктами инфицирования и воспаления первым эффектом является быстрое увеличение каждого из макрофагов. Затем многие из ранее неподвижных макрофагов отделяются от мест их прикрепления и становятся мобильными, формируя первую «линию обороны» против инфекции в течение примерно первого часа. Количество этих рано мобилизуемых макрофагов часто незначительно, но они спасают жизнь.

Вторжение нейтрофилов в воспаленную область является второй «линией обороны». В течение примерно первого часа после начала воспаления большое число нейтрофилов начинает внедряться в воспаленную область из крови. Этот процесс вызывается продуктами воспаленных тканей, которые инициируют следующие реакции: (1) изменяют внутреннюю поверхность эндотелия капилляров, способствуя прилипанию нейтрофилов к стенкам капилляров в воспаленной области. Этот эффект, показанный на рис. 33–2, называют *маргинацией* (или *краевым стоянием лейкоцитов*); (2) ведут к разрыхлению сцеплений между эндотелиальными клетками капилляров и небольших венул, обеспечивая появление достаточно больших отверстий для прохождения нейтрофилов путем *диапедеза* непосредственно

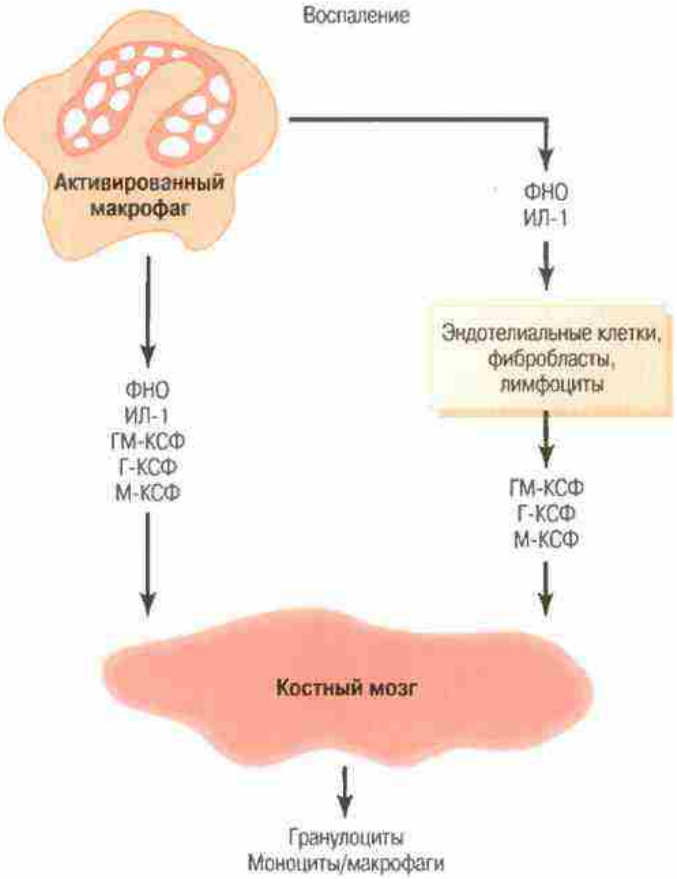


Рис. 33–6

Регуляция формирования гранулоцитов и моноцитов-макрофагов костным мозгом с помощью множества факторов роста, выделяемых из активированных макрофагов в воспаленной ткани. Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, ИЛ-1 – интерлейкин-1, М-КСФ – моноцитарный колониестимулирующий фактор, ФНО – фактор некроза опухоли

из крови в тканевые пространства; (3) другие продукты воспаления вызывают *хемотаксис* нейтрофилов в направлении поврежденных тканей, как объяснялось ранее.

Таким образом, в течение нескольких часов после начала повреждения тканей область обильно заполняется нейтрофилами. Поскольку нейтрофилы крови — уже зрелые клетки, они готовы немедленно начать свои очистительные функции для уничтожения бактерий и удаления инородного материала.

Резкое увеличение количества нейтрофилов в крови – нейтрофилия. В течение нескольких часов после начала острого, тяжелого воспаления количество нейтрофилов в крови возрастает иногда в 4–5 раз, т.е. от нормального количества 4000–5000 до 15000–25000 нейтрофилов в 1 мкл. Это состояние называют *нейтрофилией*, что означает увеличение количества нейтрофилов в крови. Нейтрофилия вызывается продуктами воспаления, которые входят в кровоток, транспортируются к костному мозгу и там действуют на резервные нейтрофилы костного мозга, заставляя их выходить в циркулирующую кровь. Это обеспечивает возможность доставки еще большего числа нейтрофилов в воспаленную тканевую область.

Вторичная инвазия макрофагов в воспаленную ткань является третьей «линией обороны». Вместе с инвазией нейтрофилов моноциты поступают из крови в воспаленную ткань и увеличиваются, становясь макрофагами. Однако количество моноцитов в циркулирующей крови низкое; запас моноцитов в костном мозге также гораздо меньший, чем запас нейтрофилов. Следовательно, увеличение количества макрофагов в воспаленной ткани происходит значительно медленнее, чем нейтрофилов, и требует нескольких дней, чтобы стать эффективным. Более того, даже после внедрения в воспаленную ткань моноциты являются еще незрелыми клетками, и нужно 8 ч или более для разбухания их до значительных размеров и развития громадного количества лизосом; только тогда они приобретают характерную для *тканевых макрофагов* высокую способность к фагоцитозу. Однако на протяжении периода от нескольких дней до нескольких недель макрофаги становятся преобладающими фагоцитарными клетками воспаленной области из-за значительного увеличения продукции новых моноцитов костным мозгом, что будет объяснено далее.

Как уже подчеркивалось, в сравнении с нейтрофилами макрофаги могут фагоцитировать гораздо больше бактерий (примерно в 5 раз) и значительно более крупные частицы, включая даже сами нейтрофилы и большое количество некротизированной ткани. Кроме того, макрофаги играют важную роль в инициации развития антител (см. главу 34).

Увеличение продукции гранулоцитов и моноцитов костным мозгом является четвертой «линией обороны». Это происходит в связи со стимуляцией гранулоцитарных и моноцитарных клеток-предшественников костного мозга. Однако требуются 3–4 сут, прежде чем вновь сформированные гранулоциты и моноциты достигнут стадии, когда они покидают костный мозг. Если стимул из воспаленной ткани продолжает действовать, костный мозг может непрерывно производить эти клетки в огромных количествах в течение нескольких месяцев и даже лет, иногда со скоростью, в 20–50 раз превышающей норму.

Регуляция реакций макрофагов и нейтрофилов по принципу обратной связи. В настоящее время известно более двух дюжин факторов, участвующих в регуляции реакции макрофагов на воспаление, пять из них, как полагают, играют доминирующую роль. Они представлены на рис. 33–6 и включают: (1) *фактор некроза опухоли* (ФНО);

(2) *интерлейкин-1* (ИЛ-1); (3) *гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор* (ГМ- КСФ); (4) *гранулоцитарный колониестимулирующий фактор* (Г-КСФ); (5) *моноцитарный колониестимулирующий фактор* (М-КСФ).

Эти факторы формируются активированными макрофагальными клетками и в меньших количествах — другими клетками воспаленной ткани.

Основными стимуляторами увеличения продукции гранулоцитов и моноцитов костным мозгом являются три колониестимулирующих фактора, один из которых (ГМ-КСФ) повышает продукцию и гранулоцитов, и моноцитов; два других (Г-КСФ и М-КСФ) усиливают продукцию гранулоцитов и моноцитов, соответственно. Эта совокупность ФНО, ИЛ-1 и колониестимулирующих факторов обеспечивает мощный механизм обратной связи, который начинается с воспаления ткани и развивается до формирования большого количества защитных белых клеток крови, которые помогают удалять причину воспаления.

Образование гноя

Когда нейтрофилы и макрофаги поглощают большое количество бактерий и некротической ткани, практически все нейтрофилы и многие (но не большинство) макрофаги погибают. Через несколько дней в воспаленной ткани часто формируется полость, содержащая различные части некротизированной ткани, погибшие нейтрофилы и макрофаги, а также тканевую жидкость. Эту смесь обычно называют *гноем.* После прекращения инфекционного процесса мертвые клетки и некротическая ткань в гное постепенно, в течение нескольких дней растворяются, а конечные продукты в итоге всасываются в окружающие ткани и лимфу до тех пор, пока большинство признаков повреждения ткани не исчезнут.

Эозинофилы

В норме эозинофилы составляют около 2% всех лейкоцитов крови. Эозинофилы — слабые фагоциты и способны к хемотаксису, но в отличие от нейтрофилов значение эозинофилов в защите против обычных типов инфицирования сомнительно.

Однако у людей с паразитарными инфекциями часто образуется большое число эозинофилов, которые мигрируют в ткани, пораженные паразитами. Хотя большинство паразитов слишком велики, чтобы их могли поглотить эозинофилы или любые другие клетки-фагоциты, эозинофилы способны прикрепляться к паразитам с помощью специфических поверхностных молекул и выделять вещества, губительные для многих из них. Например, одной из наиболее распространенных паразитарных инфекций является *шистосомоз,* которым страдает треть населения в некоторых развивающихся странах. Паразит, вызывающий эту инфекцию, может проникать в любую часть тела. Эозинофилы прикрепляются к незрелым формам паразитов и уничтожают многих из них несколькими способами: (1) выделением гидролитических ферментов из гранул, представляющих собой модифицированные лизосомы; (2) выделением высокореактивных форм кислорода, особенно губительных для паразитов; (3) выделением из гранул полипептида, убивающего личинки, который называют *главным основным белком.*

В некоторых районах мира эозинофилию вызывает другое паразитарное заболевание — *трихинеллез.* Оно возникает в результате проникновения в мышцы тела паразита трихинеллы (*Trichinella,* или «свиной червь») после того, как человек съедает плохо проваренную свинину.

Эозинофилы обычно собираются также в тканях, где осуществляются аллергические реакции, например в перибронхиальных тканях легких у людей с астмой и в коже после аллергических кожных реакций. Частично это связано с фактом участия в аллергических реакциях многих тучных клеток и базофилов, которые мы обсудим в следующем разделе. Тучные клетки и базофилы выделяют *эозинофильный хемотаксический фактор,* заставляющий эозинофилы мигрировать по направлению к ткани, воспаленной в связи с аллергической реакцией. Полагают, что эозинофилы нейтрализуют некоторые из вызывающих воспаление веществ, выделяемых тучными клетками и базофилами и, вероятно, фагоцитируют и разрушают комплексы аллерген–антитело, предупреждая чрезмерное распространение местного воспалительного процесса.

Базофилы

Базофилы циркулирующей крови похожи на большие тканевые *тучные клетки,* локализованные непосредственно снаружи капилляров. И тучные клетки, и базофилы высвобождают в кровь *гепарин* — вещество, способное предупреждать свертывание крови.

Эти клетки выделяют также *гистамин* и небольшое количество *брадикинина* и *серотонина.* В воспаленных тканях именно тучные клетки в основном высвобождают эти вещества.

Тучные клетки и базофилы играют чрезвычайно важную роль в некоторых типах аллергических реакций, поскольку вызывающий эти реакции особый тип антител — иммуноглобулин Е (IgE) (см. главу 34) — имеет специфическую способность прикрепляться к тучным

клеткам и базофилам. Когда впоследствии специфический антиген реагирует со специфическим IgE антителом, возникающее в результате прикрепление антигена к антителу заставляет тучную клетку или базофил разрываться и выделять очень большие количества *гистамина*, *брадикинина*, *серотонина*, *гепарина*, *медленно действующей анафилактической субстанции* и ряда *лизосомальных ферментов*. Они вызывают локальные сосудистые и тканевые реакции, лежащие в основе большинства *аллергических реакций* (см. главу 34).

Лейкопения

Иногда возникает клиническое состояние, известное как *лейкопения*, при котором костный мозг продуцирует очень мало лейкоцитов, оставляя организм незащищенным против многих бактерий и других агентов, способных проникать в ткани.

В норме организм человека живет в симбиозе со многими бактериями, поскольку все слизистые мембраны тела постоянно подвергаются действию большого количества бактерий. Во рту почти всегда находятся различные спирохетозные, пневмококковые и стрептококковые бактерии, такие же бактерии в меньшей степени присутствуют по ходу дыхательных путей. Дистальный отдел желудочно-кишечного тракта особенно нагружен палочками толстой кишки. Более того, всегда можно найти бактерии на поверхности глаз, уретры и вагины. Любое снижение количества лейкоцитов немедленно позволяет уже имеющимся бактериям внедриться в прилежащие ткани.

В течение 2 сут после прекращения продукции лейкоцитов костным мозгом у человека обычно появляются язвы во рту и толстой кишке или развивается какая-либо форма тяжелой респираторной инфекции. Из язв бактерии быстро проникают в окружающие ткани и кровь. Без лечения человек часто погибает менее чем через неделю после начала острой тотальной лейкопении.

При облучении организма рентгеновскими или гамма-лучами или под воздействием лекарств и химических веществ, содержащих бензольные или антраценовые ядра, вероятно возникновение аплазии костного мозга. Очень редко лейкопению и, следовательно, все инфекционные последствия этого поражения вызывают некоторые распространенные лекарства, например хлорамфеникол (антибиотик), тиоурацил (используемый для лечения тиреотоксикоза) и даже разные снотворные-барбитураты.

После умеренного лучевого поражения костного мозга некоторые стволовые клетки, миелобласты и гемоцитобласты могут сохраниться в костном мозге, что дает ему возможность регенерировать при наличии достаточного времени. У больного, которого должным образом лечат переливаниями крови, а также антибиотиками и другими лекарственными средствами для предупреждения инфекции, обычно в течение нескольких недель или месяцев развивается достаточный объем нового костного мозга для возвращения концентрации клеток крови к нормальным значениям.

Лейкемии

Неконтролируемая продукция белых клеток крови может быть вызвана канцерогенной мутацией миелогенной или лимфогенной клетки. Это ведет к *лейкемии*, которая обычно характеризуется значительно увеличенным количеством аномальных лейкоцитов в циркулирующей крови.

Типы лейкемий. Лейкемии делятся на два основных типа: *лимфоцитарная лейкемия* (*лимфолейкоз*) и *миелоидная лейкемия* (*миелолейкоз*). Лимфолейкоз связан со злокачественной продукцией лимфоидных клеток, обычно начинающейся в лимфатическом узле или другой лимфоцитарной ткани и распространяющейся на другие области тела. Миелолейкоз начинается со злокачественной продукции молодых миелоидных клеток в костном мозге и затем распространяется по телу, в результате белые клетки крови образуются во многих тканях за пределами костного мозга, особенно в лимфатических узлах, селезенке и печени.

При миелоидной лейкемии злокачественный процесс иногда формирует дифференцированные клетки, и его могут называть *нейтрофильной лейкемией*, *эозинофильной лейкемией*, *базофильной лейкемией* или *моноцитарной лейкемией*. Чаще, однако, клетки при лейкемии — неестественные, недифференцированные и не похожи ни на одну из нормальных белых клеток крови. Обычно чем менее клетки дифференцированы, тем более *острая* лейкемия, без лечения часто приводящая к смерти в течение нескольких месяцев. При наличии более дифференцированных клеток процесс может стать *хроническим*, медленно развиваясь на протяжении 10–20 лет. Белые клетки крови при лейкемии, особенно малодифференцированные, обычно функционально недостаточны для обеспечения нормальной защиты против инфекции.

Влияние лейкемии на организм

Первым эффектом лейкемии является метастатический рост лейкемических клеток в необыч-

ных областях тела. В костном мозге лейкемические клетки могут столь значительно размножиться, что начинают проникать в окружающую кость, вызывая боль и способствуя частым переломам костей.

Почти все лейкемии распространяются на селезенку, лимфатические узлы, печень и другие сосудистые области, независимо от того, находится ли источник лейкемии в костном мозге или в лимфатических узлах. Обычными симптомами лейкемии являются развитие инфекции, тяжелая анемия и склонность к кровотечениям, связанным с тромбоцитопенией (недостатком тромбоцитов). Эти симптомы являются в основном результатом замещения нормальных клеток костного мозга и лимфоидной ткани нефункционирующими лейкемическими клетками.

Вероятно, наиболее важным действием лейкемии на организм является чрезмерное использование метаболических субстратов растущими злокачественными клетками. Лейкемические ткани воспроизводят новые клетки так быстро, что к резервам питательных веществ, специфических аминокислот и витаминов в организме предъявляются чрезмерные требования. В результате энергетические запасы организма значительно истощаются, а избыточная утилизация аминокислот лейкемическими клетками особенно быстро разрушает ткани, в норме богатые белком.

Следовательно, в то время как лейкемические ткани растут, другие ткани истощаются. Если метаболическое голодание продолжается достаточно долго, летальный исход неизбежен.

Литература

Alexander J.S., Granger D.N. Lymphocyte trafficking mediated by vascular adhesion protein-1: implications for immune targeting and cardiovascular disease. Circ Res 86:1190, 2000.

Blander J.M., Medzhitov R. Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. Science 304:1014, 2004.

Bleakley M., Riddell S.R. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. Nat Rev Cancer 4:371, 2004.

Ferrajoli A., O'Brien S.M. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol 31(Suppl 4):60, 2004.

Heasman S.J., Giles K.M., Ward C. et al. Glucocorticoid-mediated regulation of granulocyte apoptosis and macrophage phagocytosis of apoptotic cells: implications for the resolution of inflammation. J Endocrinol 178:29, 2003.

Kunkel E.J., Butcher E.C. Plasma-cell homing. Nat Rev Immunol 3:822, 2003.

Kvietys P.R., Sandig M. Neutrophil diapedesis: paracellular or transcellular? News Physiol Sci 16:15, 2001.

Ley K., Kansas G.S. Selectins in T-cell recruitment to non-lymphoid tissues and sites of inflammation. Nat Rev Immunol 4:325, 2004.

Moser B., Wolf M., Walz A., Loetscher P. Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control. Trends Immunol 25:75, 2004.

Muller W.A. Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. Trends Immunol 24:327, 2003.

Ossovskaya V.S., Bunnett N.W. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. Physiol Rev 84:579, 2004.

Park J.E., Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. Am J Surg 187:11S, 2004.

Pui C.H., Relling M.V., Downing J.R. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 350:1535, 2004.

Roufosse F., Cogan E., Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited. Annu Rev Med 54:169, 2003.

von Herrath M.G., Harrison L.C. Regulatory lymphocytes: antigen-induced regulatory T cells in autoimmunity. Nat Rev Immunol 3:223, 2003.

Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiol Rev 83:835, 2003.

Zullig S., Hengartner M.O. Cell biology: tickling macrophages, a serious business. Science 304:1123, 2004.

Устойчивость организма к инфекции: II. Иммунитет и аллергия

Врожденный иммунитет

Организм человека способен противостоять действию практически всех патогенных агентов и токсинов, повреждающих ткани и органы. Эту способность называют *иммунитетом*. Основную часть иммунитета составляет *приобретенный иммунитет*, который развивается лишь после внедрения в организм бактерии, вируса или токсина. Часто для развития этого иммунитета требуются недели или месяцы. Дополнительную часть иммунитета составляет так называемый *врожденный иммунитет*, связанный с общими процессами, не направленными на специфические патогенные организмы. Перечислим некоторые из этих общих процессов.

1. Фагоцитоз бактерий и других патогенных агентов белыми клетками крови и клетками тканевой макрофагальной системы (см. главу 33).
2. Разрушение проглоченных микроорганизмов кислыми секретами желудка и пищеварительными ферментами.
3. Сопротивление кожи внедрению патогенных агентов.
4. Наличие в крови некоторых химических соединений, способных прикрепляться к инородным организмам или токсинам и разрушать их. К таким веществам относят, например: (1) *лизоцим*, муколитический полисахарид, способствующий растворению бактерий; (2) *основные полипептиды*, реагирующие с некоторыми типами грамположительных бактерий и инактивирующие их; (3) *комплекс комплемента*, представляющий систему примерно из 20 белков, способных активироваться разными путями для разрушения бактерий (подробнее этот комплекс обсуждается далее); (4) *естественные лимфоциты-киллеры*, способные распознавать и разрушать чужеродные и опухолевые клетки, а также некоторые инфицированные клетки.

Врожденный иммунитет делает наш организм устойчивым к некоторым паралитическим вирусным инфекциям животных, чуме свиней и рогатого скота, собачьей чумке (вирусной болезни, от которой погибает большинство пораженных ею собак). И наоборот, многие животные устойчивы или даже невосприимчивы ко многим очень опасным и даже смертельным для человека болезням, например к полиомиелиту, эпидемическому паротиту, холере, кори и сифилису.

Приобретенный (адаптивный) иммунитет

Кроме общего врожденного иммунитета организм способен развивать чрезвычайно мощный специфический иммунитет против особых патогенных агентов, например смертельно опасных бактерий, вирусов, токсинов и даже чужеродных тканей от других животных. Эту способность

называют *приобретенным*, или *адаптивным*, *иммунитетом*. Приобретенный иммунитет создается специфической иммунной системой, которая формирует антитела и/или активированные лимфоциты, атакующие и разрушающие специфический патогенный микроорганизм или токсин. Механизму приобретенного иммунитета и некоторым связанным с ним реакциям, особенно аллергиям, посвящена эта глава.

Приобретенный иммунитет часто может осуществлять экстремальную защиту. Например, он способен защитить против некоторых токсинов, таких как паралитический токсин ботулина или тетанизирующий токсин столбняка, когда они действуют на организм в дозах, в 100000 раз превышающих летальные без иммунитета. Именно поэтому так важен для защиты человека против болезней и токсинов способ лечения, известный как *иммунизация*, что объясняется в этой главе.

Основные типы приобретенного иммунитета

В организме существуют два разных, но тесно связанных типа приобретенного иммунитета. Один из них основан на развитии *антител*, представляющих собой глобулиновые молекулы плазмы крови, способные атаковать внедрившиеся в организм агенты. Этот тип иммунитета называют *гуморальным иммунитетом*, или *В-клеточным иммунитетом* (поскольку антитела формируются В-лимфоцитами). Второй тип приобретенного иммунитета связан с формированием большого количества *активированных Т-лимфоцитов*, которые специфически подготавливаются в лимфатических узлах для разрушения особого инородного агента. Этот тип иммунитета называют *клеточно-опосредованным иммунитетом*, или *Т-клеточным иммунитетом* (поскольку активированные лимфоциты являются Т-лимфоцитами). Далее увидим, что и антитела, и активированные лимфоциты формируются в лимфоидных тканях тела. Рассмотрим запуск иммунного процесса *антигенами*.

Оба типа приобретенного иммунитета инициируются антигенами

Поскольку приобретенный иммунитет развивается только после проникновения внутрь тела чужеродного микроорганизма или токсина, ясно, что должен существовать некий механизм распознавания этого проникновения. Любой токсин или микроорганизм почти всегда содержит в своем составе специфические химические соединения, отличающиеся от всех других соединений. В основном это белки или крупные полисахариды, и именно они стимулируют формирование приобретенного иммунитета. Эти вещества называют *антигенами* (*генераторами антител*).

Чтобы быть антигеном, вещество обычно должно иметь большую молекулярную массу (8000 или выше). Более того, антигенность (способность вызывать синтез антител) обычно зависит от наличия на поверхности большой молекулы регулярно повторяющихся молекулярных групп, называемых *эпитопами*. Этим объясняется, почему белки и крупные полисахариды, которым присущ такой стереохимический признак, почти всегда являются антигенами.

Лимфоциты ответственны за приобретенный иммунитет

Приобретенный иммунитет является результатом деятельности лимфоцитов организма. У людей, имеющих дефицит лимфоцитов, обусловленный либо генетическими причинами, либо воздействием радиации или химических веществ, разрушающих лимфоциты, приобретенный иммунитет не развивается. В течение нескольких дней после рождения такой ребенок умирает от скоротечной бактериальной инфекции, если не получает чрезвычайно интенсивного лечения. Следовательно, лимфоциты необходимы для выживания человека.

Особенно много лимфоцитов локализуются в *лимфатических узлах*, но они также обнаруживаются в специализированных лимфоидных тканях, таких как *селезенка*, *подслизистые области желудочно-кишечного тракта*, *тимус* и *костный мозг*. Лимфоидная ткань распределяется в организме преимущественно так, чтобы предупредить широкое распространение вторгшихся в организм микроорганизмов или токсинов.

В большинстве случаев вторгшийся агент сначала входит в тканевые жидкости и затем переносится по лимфатическим сосудам к лимфатическому узлу или другой лимфоидной ткани. Например, лимфоидная ткань стенок желудочно-кишечного тракта сразу подвергается воздействию антигенов, внедряющихся из кишечника. Лимфоидная ткань горла и глотки (миндалины и аденоиды) занимает удобную позицию для задержки антигенов, входящих через верхние дыхательные пути. Лимфоидная ткань в лимфатических узлах принимает на себя антигены, проникающие в периферические ткани тела. И наконец, лимфоидная ткань селезенки, тимуса и костного мозга играет особую роль в улавливании антигенных агентов, которым удалось попасть в циркулирующую кровь.

Клеточно-опосредованный и гуморальный иммунитеты обеспечивают два типа лимфоцитов — Т- и В-лимфоциты. Хотя при исследовании под микроскопом большинство лимфоцитов в нормальной лимфоидной ткани выглядят одинаковыми, эти клетки

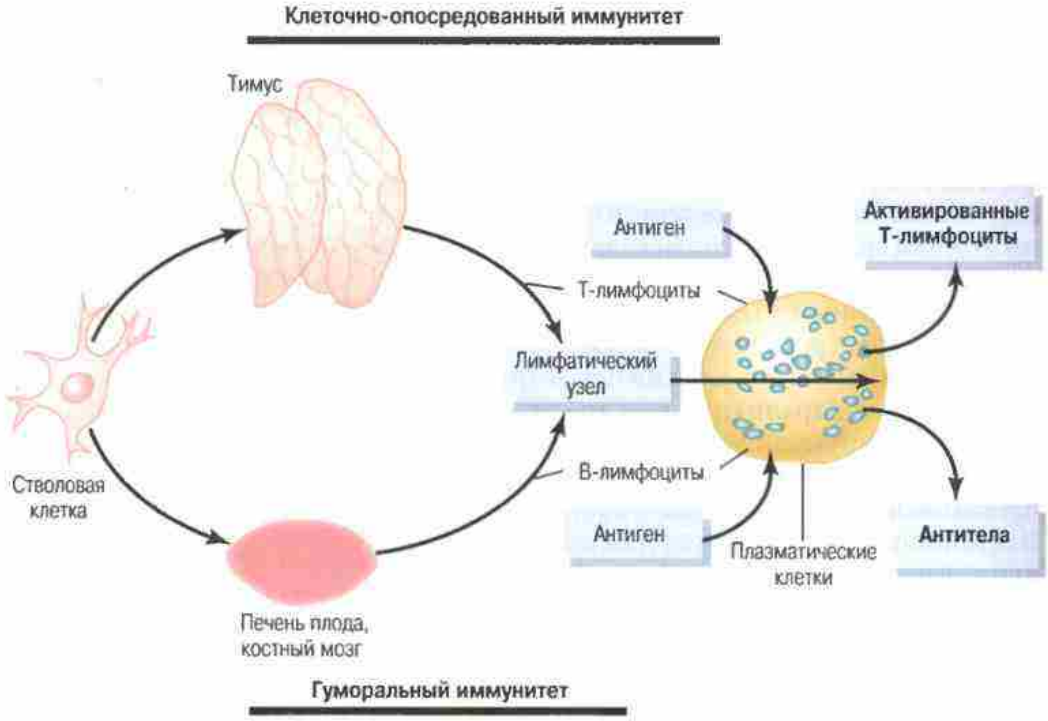


Рис. 34–1

Формирование антител и активированных лимфоцитов в лимфатическом узле в ответ на действие антигенов. Этот рисунок также демонстрирует происхождение лимфоцитов тимуса (Т-лимфоцитов) и бурсы (В-лимфоцитов), ответственных за клеточно-опосредованные и гуморальные иммунные процессы, соответственно

подразделяют на две основные популяции. Одна популяция — Т-лимфоциты — ответственна за формирование активированных лимфоцитов, обеспечивающих клеточно-опосредованный иммунитет. Другая популяция — В-лимфоциты — ответственна за формирование антител, обеспечивающих гуморальный иммунитет.

Оба типа лимфоцитов образуются у эмбриона из *полипотентных гемопоэтических стволовых клеток*, формирующих лимфоциты как один из наиболее важных результатов их дифференцировки. Почти все сформированные лимфоциты в результате заселяют лимфоидную ткань, однако прежде чем это произойдет, они дополнительно дифференцируются или проходят предварительную обработку.

Лимфоциты, которые в итоге станут активированными Т-лимфоцитами, сначала мигрируют к *тимусу*, где подвергаются предварительной обработке. Эти ответственные за клеточно-опосредованный иммунитет лимфоциты называют *Т-лимфоцитами*, что подчеркивает роль тимуса.

Другая популяция лимфоцитов, В-лимфоциты, предназначенные для формирования антител, проходят предварительную обработку в печени плода в середине периода внутриутробной жизни, а также в костном мозге в конце внутриутробной жизни плода и после рождения. Эта популяция клеток впервые была открыта у птиц, имеющих специальный орган для их предварительной обработки, который называют *бурсой Фабриция (фабрициевой сумкой)*. Ответственные за гуморальный иммунитет лимфоциты называют *В-лимфоцитами*, что подчеркивает роль бурсы. На рис. 34–1 показаны две лимфоцитарные системы для формирования: (1) активированных Т-лимфоцитов; (2) антител.

Предварительная обработка Т- и В-лимфоцитов

Все лимфоциты организма происходят от *коммитированных в лимфоцитарном направлении стволовых клеток* эмбриона, но эти клетки не могут непосредственно превратиться в активированные Т-лимфоциты или антитела. Прежде чем это станет возможным, клетки должны подвергнуться дальнейшей дифференцировке в соответствующих областях, где они проходят специфическую обработку.

Т-лимфоциты проходят предварительную обработку в тимусе (вилочковой железе). После образования в костном мозге Т-лимфоциты сначала мигрируют к вилочковой железе. Здесь они быстро делятся, одновременно становясь чрезвычайно разнообразными, т.е. предназначенными для реакции против разных специфических антигенов. Это значит, что один лимфоцит, обработанный в тимусе, проявляет специфическую реактивность в отношении одного антигена. Следующий лимфоцит специфически реагирует на другой антиген. Это продолжается до тех пор, пока в тимусе не появятся тысячи разных типов лимфоцитов со специфической реактивностью

в отношении тысяч разных антигенов. Эти разные типы предварительно обработанных Т-лимфоцитов оставляют тимус и распространяются кровью по всему телу, временно оседая в лимфоидной ткани.

Кроме того, благодаря обработке в тимусе любой оставляющий его Т-лимфоцит не реагирует с белками или другими антигенами собственных тканей организма (иначе Т-лимфоциты погубили бы собственное тело человека в течение всего нескольких дней). Тимус выбирает, какие Т-лимфоциты могут его покинуть, сначала смешивая их практически со всеми специфическими аутоантигенами собственных тканей тела. Если Т-лимфоцит реагирует, он разрушается и фагоцитируется, вместо того, чтобы выделяться. Это происходит с основной частью клеток (вплоть до 90%). Таким образом, клетки, выделяющиеся из тимуса, не реагируют против собственных антигенов тела; они реагируют лишь на антигены внешних источников, например бактерий, токсинов или тканей, пересаженных от другого человека.

Основная часть предобработки Т-лимфоцитов в тимусе происходит перед рождением ребенка и в течение нескольких месяцев после рождения. Удаление вилочковой железы после этого периода ослабляет (но не исключает) Т-лимфоцитарную иммунную систему. Однако удаление тимуса за несколько месяцев до рождения может нарушить развитие всего клеточно-опосредованного иммунитета. Поскольку именно клеточный тип иммунитета в основном отвечает за отторжение трансплантированных органов, например сердца или почек, органы можно пересаживать с меньшей вероятностью отторжения, если у животного в соответствующее время до его рождения удалить тимус.

В-лимфоциты проходят предварительную обработку в печени и костном мозге. О деталях предварительной обработки В-лимфоцитов известно гораздо меньше, чем о предобработке Т-лимфоцитов. Известно, что у человека предварительная обработка В-лимфоцитов осуществляется в печени в середине внутриутробного периода развития, а также в костном мозге в конце внутриутробного периода и после рождения.

Существуют два важных различия между В- и Т-лимфоцитами. Во-первых, В-лимфоциты активно секретируют реактивные агенты, называемые *антителами*, в отличие от Т-лимфоцитов, реагирующих с антигеном непосредственно. Антитела — это крупные белковые молекулы, способные соединяться с антигенной субстанцией и разрушать ее, что объясняется далее в этой главе и главе 33. Во-вторых, разнообразие В-лимфоцитов выражено больше, чем у Т-лимфоцитов, т.е. формируются миллионы типов В-лимфоцитарных антител с разными специфическими реактивностями. После предобработки В-лимфоциты, как и Т-лимфоциты, мигрируют к лимфоидной ткани по всему телу, где временно располагаются рядом, но несколько обособленно от областей локализации Т-лимфоцитов.

Высокоспецифическая реакция Т-лимфоцитов и В-лимфоцитарных антител против определенных антигенов. Роль лимфоцитарных клонов

Когда специфические антигены вступают в контакт с Т- и В-лимфоцитами в лимфоидной ткани, происходит активация некоторых Т-лимфоцитов, формирующих активированные Т-клетки, и некоторых В-лимфоцитов, формирующих антитела. Активированные Т-клетки и антитела, в свою очередь, реагируют высокоспецифически против особых типов антигенов, которые инициировали их развитие. Механизм этой специфичности изложен далее.

Миллионы специфических типов лимфоцитов хранятся в лимфоидной ткани. Как объяснялось ранее, в лимфоидной ткани хранятся миллионы разных типов, заранее сформированных В- и Т-лимфоцитов, способных образовывать высокоспецифические типы антител или Т-клеток. Каждый из этих лимфоцитов способен к формированию только одного типа антитела или одного типа Т-клетки с уникальной специфичностью. И только специфический антиген, с которым лимфоцит может реагировать, активирует его. Сразу после активации специфическим антигеном лимфоцит очень интенсивно размножается, образуя огромное количество своих копий. Если это В-лимфоцит, его потомство будет, в конце концов, секретировать антитела специфического типа, циркулирующие затем по телу. Если это Т-лимфоцит, его потомством являются специфически активированные Т-клетки, которые выделяются в лимфу, затем переносятся в кровь, а с нею попадают во все тканевые жидкости, откуда возвращаются снова в лимфу, иногда циркулируя по этому кругу в течение нескольких месяцев или лет.

Лимфоциты, способные к формированию антител или Т-клеток уникальной специфичности, называют *клоном лимфоцитов*. Это значит, что в каждом клоне лимфоциты идентичны и происходят от одного или нескольких ранних лимфоцитов специфического для данного клона типа.

Происхождение многих клонов лимфоцитов

Количество генов, кодирующих миллионы разных типов антител и Т-лимфоцитов, гораздо

меньше — от нескольких сотен до нескольких тысяч. Сначала было непонятно, как может такое небольшое число генов кодировать миллионы особенностей молекул антител или Т-клеток, создаваемых лимфоидной тканью, особенно если учесть, что для образования каждого особого типа белка обычно необходим один ген. В настоящее время ответ на этот вопрос получен.

В исходных стволовых клетках, из которых формируются нормальные иммунные клетки, нет целого гена для формирования каждого типа Т- или В-клетки. Существуют лишь «сегменты генов», фактически сотни таких сегментов, но не целые гены. Во время предварительной обработки соответствующих Т- и В-лимфоцитов эти генные сегменты смешиваются друг с другом в случайных комбинациях, формируя в итоге целые гены.

Поскольку существуют несколько сотен типов генных сегментов и миллионы различных комбинаций, в которые они могут быть собраны в отдельных клетках, легко понять возможность появления миллионов генетически различных клеточных типов. Генетическая структура каждого формирующегося в итоге функционально полноценного Т- или В-лимфоцита кодирует только одну антигенную специфичность. Зрелые Т- и В-лимфоциты являются высокоспецифичными клетками, которые распределяются по лимфоидной ткани и заселяют ее.

Механизм активации клона лимфоцитов

Каждый клон лимфоцитов чувствителен только к одному типу антигена (или к нескольким сходным антигенам, имеющим практически те же стереохимические характеристики). Связано это с наличием особых белков на поверхности мембран этих клеток. Так, на поверхности клеточной мембраны каждого из В-лимфоцитов имеются около 100000 молекул антител, которые будут реагировать высокоспецифически только с определенным типом антигена. Следовательно, при появлении соответствующего антигена он немедленно прикрепляется к антителу в клеточной мембране; это ведет к процессу активации, который мы опишем подробнее далее. На поверхности мембраны Т-лимфоцитов имеются молекулы, подобные антителам и называемые *поверхностными рецепторными белками* (или *маркерами Т-клеток*); они тоже высокоспецифичны для определенного активирующего антигена.

Роль макрофагов в процессе активации. Помимо лимфоцитов в лимфоидной ткани также присутствуют буквально миллионы макрофагов. Они выстилают синусоиды лимфатических узлов, селезенки и других лимфоидных тканей и контактируют со многими лимфоцитами лимфатических узлов. Большинство проникших в тело человека микроорганизмов сначала фагоцитируются и частично перевариваются макрофагами, причем антигенные продукты освобождаются в цитозоль макрофагов. Макрофаги затем передают эти антигены путем клеточно-клеточных контактов непосредственно лимфоцитам, что ведет к активации определенных лимфоцитарных клонов. Макрофаги, кроме того, секретируют особое активирующее вещество, способствующее дальнейшему росту и размножению специфических лимфоцитов. Это вещество называют *интерлейкином-1*.

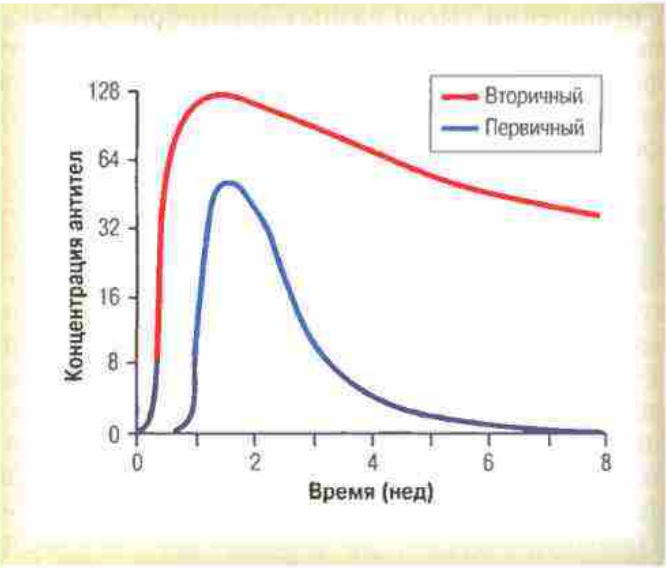


Рис. 34–2

Временной ход изменения концентрации антител в циркулирующей крови в ответ на первичное введение антигена и на вторичное его введение через несколько месяцев

Роль Т-клеток в активации В-лимфоцитов. Большинство антигенов активируют одновременно и Т-, и В-лимфоциты. Некоторые Т-клетки, называемые *Т-хелперами*, секретируют специфические вещества (в совокупности называемые *лимфокинами*), которые активируют специфические В-лимфоциты. Действительно, без помощи Т-хелперов количество антител, формируемых В-лимфоцитами, обычно незначительно. Мы вернемся к обсуждению взаимодействия между Т- и В-клетками при изложении механизмов Т-клеточной системы иммунитета.

Специфические свойства В-лимфоцитарной системы: гуморальный иммунитет и антитела

Формирование антител плазматическими клетками. До воздействия специфического антигена клоны В-лимфоцитов находятся в лимфоидной ткани в состоянии покоя. При входе инородного антигена макрофаги лимфоидной ткани фагоцити-

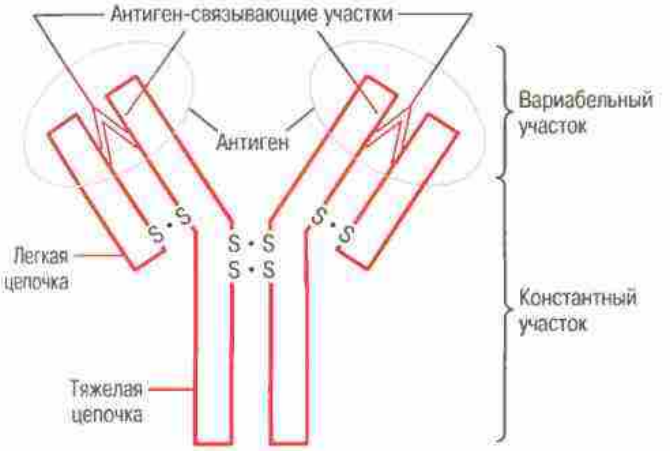


Рис. 34–3

Структура типичного антитела IgG, демонстрирующая, что оно состоит из двух тяжелых и двух легких полипептидных цепочек. Антиген прикрепляется к двум разным местам на вариабельных участках цепочек

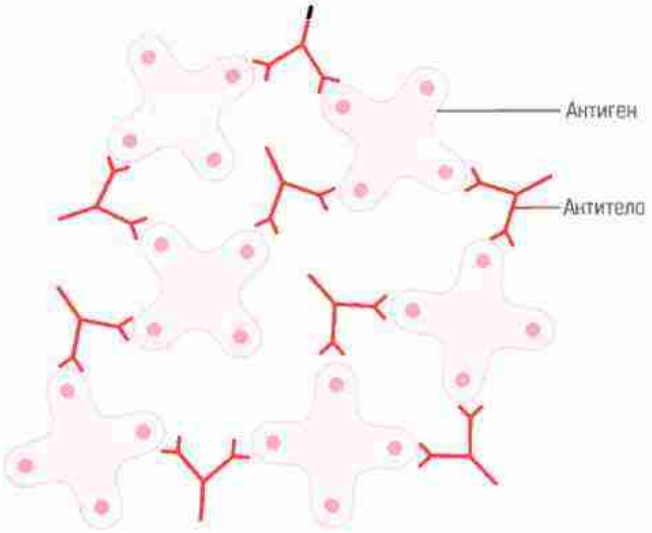


Рис. 34–4

Связывание молекул антигена друг с другом бивалентными антителами

руют антиген и затем представляют его прилежащим В-лимфоцитам. Кроме того, одновременно антиген представляется также Т-клеткам, и формируются активированные Т-лимфоциты. Эти Т-хелперы также вносят вклад в мощную активацию В-лимфоцитов, что мы обсудим подробно далее.

В-лимфоциты, специфичные для данного антигена, немедленно увеличиваются и принимают вид *лимфобластов*. Некоторые из них подвергаются дальнейшей дифференцировке, превращаясь в *плазмобласты*, которые являются предшественниками *плазматических клеток*. В плазмобластах увеличивается объем цитоплазмы, и очень сильно разрастается гранулярная эндоплазматическая сеть. Плазмобласты затем начинают делиться со скоростью примерно один раз каждые 10 ч, производя около девяти делений, что через 4 сут приводит к появлению общей популяции примерно из 500 клеток на каждый исходный плазмобласт. Затем каждая зрелая плазматическая клетка синтезирует гамма-глобулиновые антитела с чрезвычайно высокой скоростью, примерно 2000 молекул в секунду. В свою очередь, антитела секретируются в лимфу и переносятся в циркулирующую кровь. Этот процесс продолжается в течение нескольких дней или недель до тех пор, пока в итоге не произойдет истощение и гибель плазматических клеток.

Формирование клеток памяти. Различие между первичным и вторичным ответами. Небольшое число лимфобластов, сформированных при активации определенного клона В-лимфоцитов, не превращается в плазматические клетки, а образуют умеренное количество новых В-лимфоцитов, подобных клеткам исходного клона. Другими словами, В-клеточная популяция специфически активированного клона сильно увеличивается, и новые В-лимфоциты добавляются к исходным лимфоцитам того же клона. Они также циркулируют по телу, заселяя все лимфоидные ткани; иммунологически, однако, эти лимфоциты не используются до тех пор, пока вновь не будут активированы новой порцией того же антигена. Эти лимфоциты называют *клетками памяти*. Последующее повторное воздействие того же антигена вызовет гораздо более быструю и мощную реакцию образования антител, поскольку число клеток памяти значительно превышает количество исходных В-лимфоцитов специфического клона.

На рис. 34–2 показаны различия между формированием антител в процессе *первичного ответа*, возникающего при первом воздействии специфического антигена, и *вторичного ответа*, происходящего после второй встречи организма с тем же антигеном. Видно, что первичный ответ появляется с задержкой в 1 нед, его мощность — слабая, а продолжительность — короткая. Вторичный ответ, наоборот, начинается быстро (часто в течение нескольких часов), его мощность — гораздо выше, а формирование антител осуществляется в течение многих месяцев, а не нескольких недель. Увеличенная мощность и длительность вторичного ответа объясняют, почему при *иммунизации* антиген обычно вводится многократными дозами с промежутками между инъекциями длительностью от нескольких недель до нескольких месяцев.

Природа антител

Антитела представляют собой гамма-глобулины, называемые *иммуноглобулинами* (сокращенно *Ig*), с молекулярной массой между 160000 и 970000. Они обычно составляют примерно 20% из всех плазменных белков.

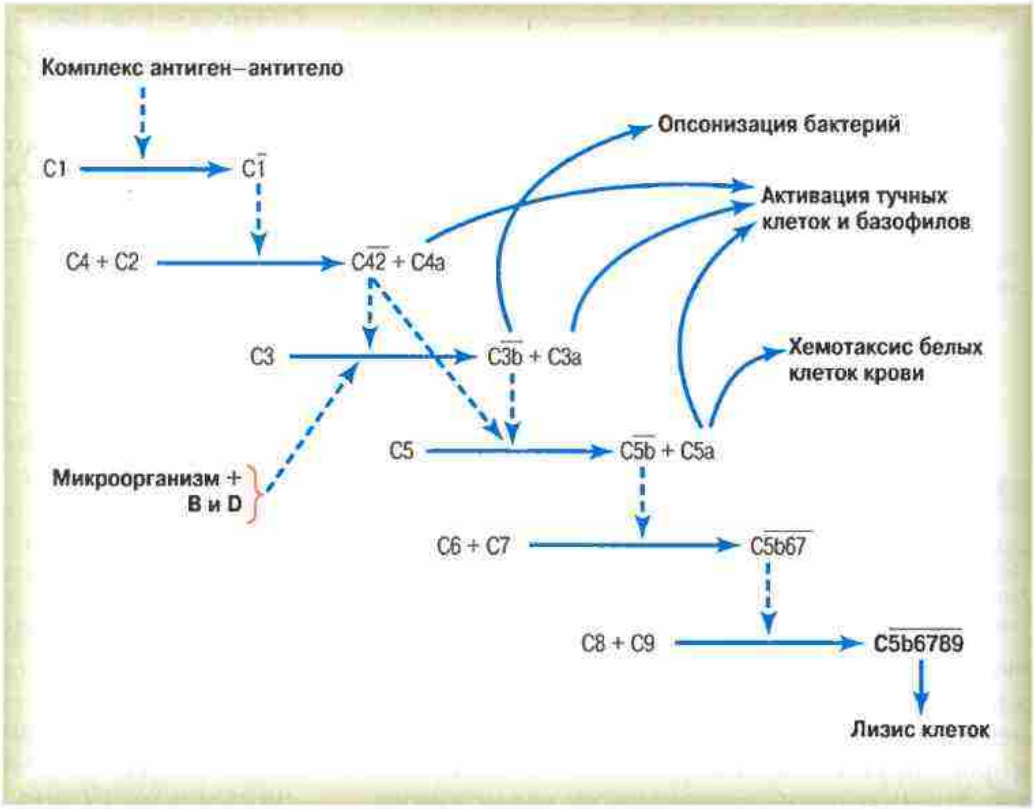


Рис. 34–5

Каскад реакций при активации классического пути комплемента [Alexander J.W., Good R.A. Fundamentals of Clinical Immunology. Philadelphia: WB Saunders, 1977]

Все иммуноглобулины представляют собой комбинацию *легких* и *тяжелых полипептидных цепочек*. Большинство иммуноглобулинов состоят из двух легких и двух тяжелых цепочек, как показано на рис. 34–3. Однако некоторые из них содержат много цепочек, вплоть до 10 тяжелых и 10 легких, давая начало высокомолекулярным иммуноглобулинам. Во всех иммуноглобулинах один конец каждой тяжелой цепочки располагается параллельно легкой цепочке, благодаря чему формируется тяжело-легкая пара, и всегда имеется, по крайней мере, от 2 до 10 таких пар в каждой молекуле иммуноглобулина.

На рис. 34–3 овалом выделены концы каждой легкой и тяжелой цепочки, называемые *вариабельным участком*; остальная часть каждой цепи называется *константным участком*. Вариабельный участок различается для антител каждой специфичности, и именно этот участок прикрепляется к особому типу антигена. Константный участок антитела определяет другие его свойства в тканях, например сцепление антитела со специфическими структурами в тканях, прикрепление его к *комплексу комплемента*, легкость, с которой антитело проходит через мембраны, и другие его биологические свойства.

Специфичность антител. Каждое антитело специфично для определенного антигена; это связано с уникальной структурной организацией аминокислот в вариабельных участках его легких и тяжелых цепочек. Аминокислотная организация имеет разную пространственную конфигурацию для каждой антигенной специфичности, поэтому когда антиген вступает в контакт с антителом, многочисленные простетические группы антигена как зеркальное изображение соответствуют таким же группам антитела, благодаря чему между антителом и антигеном осуществляется быстрое и плотное связывание. Если антитело высокоспецифично и имеется много мест связи, происходит мощное сцепление между антителом и антигеном посредством: (1) гидрофобных связей; (2) водородных связей; (3) ионного притягивания; (4) ван-дер-ваальсовых сил. Комплекс антиген–антитело также подчиняется термодинамическому закону действия масс.

$$K_a = \frac{\text{Концентрация комплексов антиген–антитело}}{\text{Концентрация антигенов} \times \text{Концентрация антител}},$$

где K_a — *константа ассоциации*, которая является мерой прочности соединения антитела с антигеном.

На рис. 34–3 представлено антитело, имеющее два вариабельных участка для прикрепления антигенов; антитела такого типа называют *бивалентными*. Небольшая часть антител с числом комбинаций легких и тяжелых цепочек вплоть до 10 имеет до 10 *связывающих* мест.

Классы антител. Существуют пять основных классов антител, соответственно называемых *IgM*,

IgG, *IgA*, *IgD* и *IgE*. Ig — сокращенное обозначение иммуноглобулинов, а другие пять букв означают соответствующие классы.

Для целей данного краткого обсуждения особенно важны два класса антител: *IgG*, являющийся бивалентным антителом и составляющий примерно 75% антител здорового человека, и *IgE*, представляющий лишь небольшой процент антител, но имеющий особое отношение к аллергии. Класс *IgM* также интересен, поскольку большая доля антител, формируемых во время первичного ответа, относится к этому типу. Эти антитела имеют 10 связывающих мест, что делает их чрезвычайно эффективными в защите организма против патогенных агентов, несмотря на то, что количество антител *IgM* невелико.

Механизмы действия антител

Для защиты организма против внедрившихся агентов антитела действуют главным образом двумя путями: (1) прямой атаки патогенного агента; (2) активации системы комплемента, которая имеет множество своих собственных способов для разрушения внедрившегося в организм агента.

Прямое действие антител на внедрившиеся в организм агенты. На рис. 34–4 показаны антитела (обозначенные красными Y-образными полосками), реагирующие с антигенами (обозначенными затененными объектами). В связи с бивалентной природой антител и множеством антигенных участков на большинстве внедряющихся агентов антитела могут инактивировать их одним из следующих способов.

1. *Агглютинация*, при которой многочисленные крупные частицы с антигенами на их поверхности, например бактерии или красные клетки крови, связываются вместе, образуя комок.
2. *Преципитация*, при которой молекулярный комплекс растворимого антигена (например, столбнячный токсин) и антитела становится таким большим, что переходит в нерастворимое состояние и выпадает в осадок.
3. *Нейтрализация*, при которой антитела закрывают токсические участки антигенного агента.
4. *Лизис*, при котором некоторые сильнодействующие антитела способны непосредственно атаковать мембраны клеточных агентов и вызывать их разрушение.

Этих прямых действий антител, атакующих антигенные патогенные агенты, часто недостаточно, чтобы играть главную роль в защите организма против внедряющихся микроорганизмов. Более мощная защита обеспечивается путем *усиливающих* эффектов системы комплемента, изложенных далее.

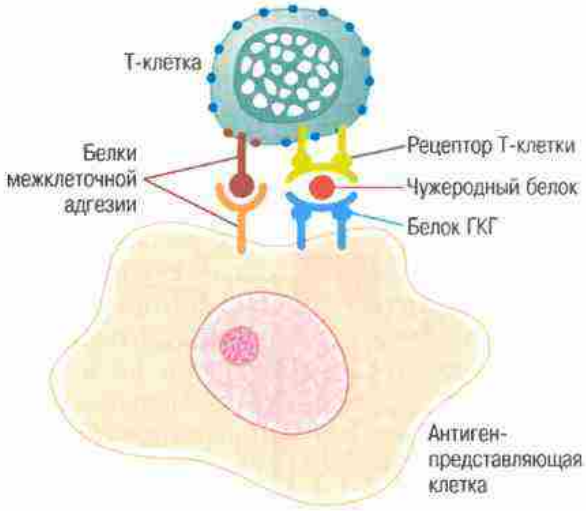


Рис. 34–6

Активация Т-клеток требует взаимодействия их рецепторов с антигеном (чужеродным белком), который транспортируется к поверхности антиген-представляющей клетки белком главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Белки межклеточной адгезии позволяют удерживать Т-клетку в связи с антиген-представляющей клеткой достаточно долго, чтобы Т-клетка успела активироваться

Система комплемента для действия антител

Комплемент — собирательный термин для системы примерно из 20 белков, многие из которых являются предшественниками ферментов (проферментами). Главными действующими факторами этой системы являются 11 белков, обозначаемых C1–C9, B и D, показанных на рис. 34–5. Все они присутствуют в норме среди белков плазмы крови, как и среди белков, просочившихся из капилляров в тканевые пространства. Проферменты в норме не активны, но они могут активироваться так называемым *классическим путем*.

Классический путь. Классический путь инициируется реакцией антиген–антитело. Это значит, что при связывании антитела с антигеном на константном участке антитела раскрывается или «активируется» специфическая реактивная зона. Эта зона, в свою очередь, непосредственно связывается с молекулой C1 системы комплемента, приводя в действие каскад последовательных реакций, показанных на рис. 34–5, начиная с активации самого профермента C1. Сформированные при этом ферменты C1 *активируют последовательно возрастающие количества ферментов* более поздних этапов системы, и происходит чрезвычайно большое «умножение» реакции, незначительной в начале. Формируются множество конечных продуктов, как показано справа на рисунке, и некоторые из них вызывают важные эффекты, помогающие предупредить повреждение тканей тела внедрившимися микроорганизмами или токсинами.

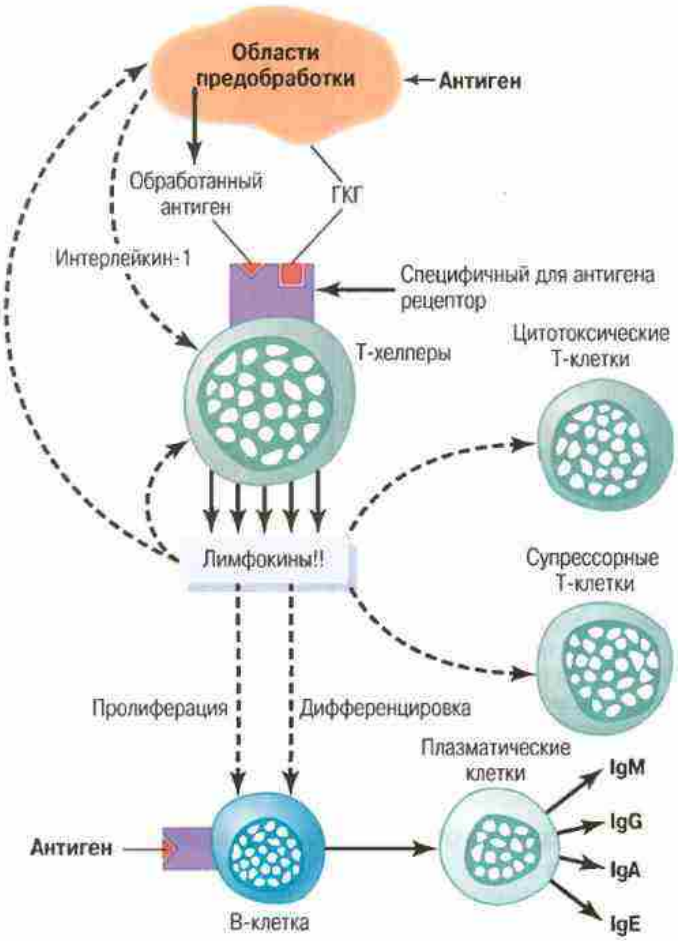


Рис. 34–7

Регуляция иммунной системы; демонстрируется центральная роль Т-хелперов. ГКГ – главный комплекс гистосовместимости

Наиболее значимыми являются следующие эффекты.

1. *Опсонизация и фагоцитоз.* Один из продуктов каскада комплемента — C3b — мощно активирует фагоцитарную активность и нейтрофилов, и макрофагов, заставляя эти клетки поглощать бактерии, к которым прикрепляются комплексы антиген–антитело. Этот процесс, называемый *опсонизацией*, увеличивает в сотни раз число бактерий, которые могут быть разрушены.
2. *Лизис.* Одним из наиболее важных продуктов каскада комплемента является *литический комплекс*, представляющий собой комбинацию многочисленных комплементарных факторов и обозначаемый как C5b6789. Он оказывает прямое действие, разрушающее клеточные мембраны бактерий или других патогенных организмов.
3. *Агглютинация.* Продукты комплемента также изменяют поверхности внедряющихся организмов, способствуя их прилипанию друг к другу.
4. *Нейтрализация вирусов.* Ферменты и другие продукты реакции комплемента могут атаковать структуры некоторых вирусов, в результате последние теряют свою вирулентность.
5. *Хемотаксис.* Фрагмент C5a инициирует хемотаксис нейтрофилов и макрофагов, заставляя большое количество этих фагоцитов мигрировать в тканевые области, прилежащие к антигенному агенту.
6. *Активация тучных клеток и базофилов.* Фрагменты C3a, C4a и C5a активируют тучные клетки и базофилы, заставляя их выделять гистамин, гепарин и некоторые другие вещества в местные ткани. Эти вещества, в свою очередь, ведут к увеличению локального кровотока, усилению просачивания жидкости и плазменных белков в ткань и другие местные тканевые реакции, способствующие инактивации или обездвиживанию антигенного агента. Те же факторы играют большую роль в воспалении (см. главу 33) и аллергических реакциях, которые мы обсудим далее.
7. *Воспалительные эффекты.* Кроме воспалительных эффектов, связанных с активацией тучных клеток и базофилов, вклад в местное воспаление вносят и некоторые другие продукты комплемента. Эти продукты ведут к: (1) еще большему увеличению уже повышенного кровотока; (2) усилению утечки белков из капилляров; (3) коагуляции белков интерстициальной жидкости в тканевых пространствах, что предотвращает движение внедрившихся организмов по тканям.

Особые свойства Т-лимфоцитарной системы: активированные Т-клетки и клеточно-опосредованный иммунитет

Выделение активированных Т-клеток из лимфоидной ткани и формирование клеток памяти. При контакте с соответствующим антигеном, представленным прилежащими макрофагами, Т-лимфоциты специфического клона размножаются, выделяя большое число активированных, специфически реагирующих Т-клеток, что соответствует выделению антител активированными В-клетками. Основное различие состоит в том, что в лимфу выделяются не антитела, а целые активированные Т-клетки. Затем они выходят в кровоток и распределяются по телу, проходя через капиллярные стенки в тканевые пространства, оттуда — назад в лимфу и снова в кровь, циркулируя так по всему телу иногда в течение месяцев или даже лет.

Формируются также *лимфоцитарные Т-клетки памяти*, подобно тому, как формируются В-клетки памяти в системе антител. Это означает, что, когда антиген активирует клон Т-лимфоцитов, многие из вновь образованных лимфоцитов сохраняются в лимфоидной ткани,

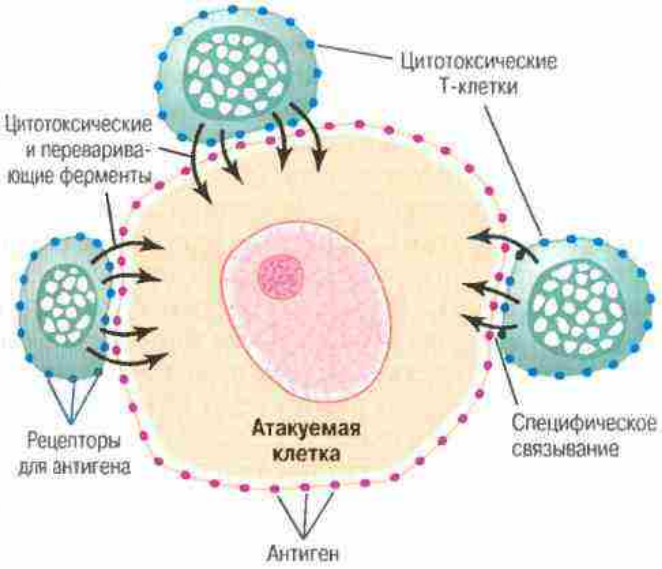


Рис. 34–8

Прямое разрушение патогенной клетки активированными лимфоцитами (цитотоксическими Т-клетками)

становясь дополнительными Т-лимфоцитами данного специфического клона; эти клетки памяти равномерно распределяются по лимфоидной ткани всего тела. При последующем появлении того же антигена в любой части тела активированные Т-клетки выделяются гораздо быстрее и в большем количестве, чем во время первого воздействия.

Антиген-представляющие клетки, белки ГКГ и рецепторы для антигенов на Т-лимфоцитах. Реакции Т-клеток в высшей степени антигенспецифичны, как и реакции антител, выделяемых В-клетками, и так же важны в защите против инфекции. Действительно, Т-клетки необходимы как для запуска реакций приобретенного иммунитета, так и для ликвидации внедрившихся патогенов.

В-лимфоциты распознают интактные антигены, в то время как Т-лимфоциты реагируют на антигены только после их связи со специфическими молекулами, называемыми *белками ГКГ*, на поверхности *антиген-представляющих клеток* в лимфоидных тканях (рис. 34–6). К трем главным типам антиген-представляющих клеток относятся *макрофаги*, *В-лимфоциты* и *дендритные клетки*. Дендритные клетки, наиболее мощные из антиген-представляющих клеток, локализуются в теле повсюду, и единственная известная их функция — представлять антигены Т-клеткам. Для осуществления активации Т-клеток их связь с антиген-представляющими клетками должна быть достаточно продолжительной, и решающее значение для реализации этого условия имеет взаимодействие *белков клеточной адгезии*.

Белки ГКГ кодируются большой группой генов, которую называют *главным комплексом гистосовместимости*. Белки ГКГ связывают пептидные фрагменты антигенных белков, разрушающихся внутри антиген-представляющих клеток, и затем транспортируют их к клеточной поверхности. Существует два типа белков ГКГ: (1) *белки ГКГ-I*, представляющие антигены *цитотоксическим Т-клеткам*; (2) *белки ГКГ-II*, представляющие антигены *Т-хелперам*. Специфические функции цитотоксических Т-клеток и Т-хелперов обсуждаются далее.

Антигены на поверхности антиген-представляющих клеток связываются с *рецепторными молекулами* на поверхностях Т-клеток так же, как они связываются с белковыми антителами плазмы. Эти рецепторные молекулы состоят из вариабельного элемента, подобного вариабельному участку гуморального антитела, но в этом случае стволовой участок вариабельного элемента прочно связан с клеточной мембраной Т-лимфоцита. На одиночной Т-клетке может быть до 100000 рецепторных участков.

Основные типы Т-клеток и их функции

Сейчас ясно, что существуют много типов Т-клеток. Их подразделяют на три основных группы: (1) *Т-хелперы*; (2) *цитотоксические Т-клетки*; (3) *супрессорные Т-клетки*. Функции каждой группы клеток различны.

Т-хелперы. Их роль в общей регуляции иммунитета

Общепризнано, что Т-хелперы — наиболее многочисленные Т-лимфоциты, они обычно составляют более 75% всех Т-клеток. Согласно названию, эти клетки *помогают* функциям иммунной системы. Фактически они являются главным регулятором почти всех иммунных функций, как показано на рис. 34–7. Такое действие Т-хелперов связано с формированием ими ряда белковых медиаторов, называемых *лимфокинами*, которые действуют на другие клетки иммунной системы, а также на клетки костного мозга. Далее перечислены важные лимфокины, секретируемые Т-хелперами:

- интерлейкин-2;
- интерлейкин-3;
- интерлейкин-4;
- интерлейкин-5;
- интерлейкин-6;
- гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор;
- интерферон-γ.

Специфические регуляторные функции лимфокинов. При отсутствии лимфокинов, выделяемых Т-хелперами, остальная иммунная система почти парализована. Действительно, именно Т-хелперы инактивируются или разрушаются *вирусом синдрома приобретенного иммунодефицита*, кото-

рый оставляет организм почти полностью незащищенным против инфекционных заболеваний, что является причиной хорошо известных в настоящее время ослабляющих здоровье и губительных для организма эффектов СПИД. Некоторые из специфических регуляторных функций изложены далее.

Стимуляция роста и размножения цитотоксических и супрессорных Т-клеток. При отсутствии Т-хелперов клоны, формирующие цитотоксические и супрессорные Т-клетки, большинством антигенов активируются лишь незначительно. Лимфокин *интерлейкин-2* обладает особо сильным стимулирующим влиянием на рост и размножение цитотоксических и супрессорных Т-клеток. Некоторые другие лимфокины также имеют влияние, но менее мощное.

Стимуляция роста и дифференцировки В-клеток до стадии формирования плазматических клеток и антител. Непосредственное действие антигена, вызывающее рост и размножение В-клеток, формирование плазматических клеток и секрецию антител, также незначительно без «помощи» Т-хелперов. Почти все интерлейкины участвуют в реакции В-клеток, но особенно интерлейкин-4, -5 и -6. Эти три интерлейкина имеют такой мощный эффект на В-клетки, что их назвали *факторами, стимулирующими В-клетки*, или *факторами роста В-клеток*.

Активация макрофагальной системы. Лимфокины влияют также на макрофаги. Во-первых, они замедляют или прекращают миграцию макрофагов после их хемотаксического притяжения в область воспаленной ткани, в результате здесь происходит значительное скопление макрофагов. Во-вторых, лимфокины активируют макрофаги, резко увеличивая эффективность фагоцитоза, что позволяет макрофагам атаковать и разрушать большее количество внедрившихся бактерий или других агентов, повреждающих ткани.

Стимулирующее влияние на Т-хелперы по принципу обратной связи. Некоторые из лимфокинов, особенно интерлейкин-2, оказывают прямое влияние, стимулирующее активацию самих Т-хелперов по принципу положительной обратной связи. Это значит, что лимфокин действует как усилитель, дополнительно увеличивая реакцию Т-хелперов, а также весь иммунный ответ на внедрившийся агент.

Цитотоксические Т-клетки

Цитотоксические Т-клетки способны непосредственно атаковать и уничтожать микроорганизмы, а иногда даже собственные клетки организма. По этой причине их называют *клетками-киллерами*. Благодаря рецепторным белкам на поверхностях цитотоксических клеток они плотно связываются с микроорганизмами или клетками, содержащими соответствующий специфический антиген. Затем атакуемая клетка уничтожается способом, показанным на рис. 34–8. После связывания цитотоксическая Т-клетка секретирует так называемые *перфорины* (*белки, формирующие отверстия* в мембране атакуемой клетки). Через эти отверстия из интерстициального пространства в клетку быстро течет жидкость. Кроме того, цитотоксическая Т-клетка выделяет токсические вещества прямо в атакуемую клетку. Почти немедленно атакуемая клетка сильно разбухает и обычно вскоре после этого разрушается.

Особенно важно, что после перфорации мембраны и выделения цитотоксических веществ эти клетки-киллеры могут отрываться от подвергшихся атаке клеток и нападать на другие клетки, уничтожая их. Некоторые цитотоксические клетки сохраняются в тканях на протяжении месяцев.

Часть цитотоксических Т-клеток особенно губительна для тканевых клеток, пораженных вирусами, поскольку многие вирусные частицы захватываются мембранами тканевых клеток, и к ним притягиваются Т-клетки в ответ на вирусную антигенность. Цитотоксические Т-клетки также играют важную роль в разрушении раковых клеток, клеток трансплантированного сердца или других клеток, чужеродных собственному телу человека.

Супрессорные Т-клетки

О супрессорных Т-клетках известно гораздо меньше, чем о других Т-клетках. Они способны угнетать функции и цитотоксических Т-клеток, и Т-хелперов. Полагают, что целью этих подавляющих функций является предупреждение излишней активации цитотоксическими Т-клетками иммунных реакций, которые могут быть повреждающими для собственных тканей тела. По этой причине супрессорные Т-клетки, как и Т-хелперы, считаются *регуляторными Т-клетками*. Вероятно, система супрессорных Т-клеток играет важную роль в ограничении способности иммунной системы атаковать собственные ткани тела человека, т.е. в увеличении так называемой *иммунологической толерантности*, которая обсуждается в следующем разделе.

Толерантность системы приобретенного иммунитета к собственным тканям человека. Роль предварительной обработки в тимусе и костном мозге

Если бы у человека развивался иммунитет к его собственным тканям, процесс приобретенного иммунитета разрушил бы их. Однако в норме

механизм иммунитета «распознает» собственные ткани организма как отличающиеся от бактерий или вирусов, и иммунная система человека практически не формирует антител или активированных Т-клеток против его собственных антигенов.

Основная часть толерантности возникает в результате отбора клонов во время предварительной обработки. Полагают, что основная часть толерантности развивается во время предварительной обработки Т-лимфоцитов в тимусе и В-лимфоцитов — в костном мозге. Причиной такого представления является тот факт, что введение в плод сильного антигена в период, когда лимфоциты проходят предварительную обработку в этих двух областях, предупреждает развитие специфичных для введенного антигена клонов лимфоцитов в лимфоидной ткани. Эксперименты показали, что под воздействием сильного антигена специфические незрелые лимфоциты в тимусе становятся лимфобластными, значительно пролиферируют, затем вступают в соединение со стимулирующим антигеном. Считают, что в результате такие лимфоциты разрушаются эпителиальными клетками тимуса прежде, чем смогут мигрировать к общей лимфоидной ткани тела и заселить ее.

Предполагают, что во время предобработки лимфоцитов в тимусе и костном мозге все или большинство клонов лимфоцитов, специфичных для повреждения собственных тканей тела, саморазрушаются в связи с постоянным воздействием на них антигенов тела.

Недостаточность механизма толерантности вызывает аутоиммунные заболевания. Иногда люди теряют иммунологическую толерантность к их собственным тканям. Чем старше становится человек, тем в большей степени это проявляется. Обычно это происходит после разрушения некоторых собственных тканей тела, в результате освобождается значительное количество аутоантигенов, которые циркулируют по телу и, предположительно, вызывают приобретенный иммунитет в форме либо активированных Т-клеток, либо антител.

В результате аутоиммунитета возникают, например, следующие специфические заболевания: (1) *ревматизм*, при котором организм иммунизируется против тканей суставов и сердца, особенно сердечных клапанов, после воздействия особого типа стрептококкового токсина, имеющего в молекулярной структуре эпитоп, подобный структуре некоторых из собственных аутоантигенов тела; (2) один из типов *гломерулонефрита*, при котором человек становится иммунизированным против основных мембран клубочков; (3) *миастения*, связанная с развитием иммунитета против белков-рецепторов для ацетилхолина в нервно-мышечном соединении, что ведет к параличу; (4) *красная волчанка*, при которой человек иммунизируется против различных тканей тела одновременно. Болезнь вызывает обширное поражение и часто быстро приводит к смерти.

Иммунизация путем введения антигенов

Иммунизация в течение многих лет используется для создания приобретенного иммунитета против специфических болезней. Человека можно иммунизировать путем введения мертвых микроорганизмов, которые больше не способны вызывать болезнь, но еще сохранили некоторые из своих химических антигенов. Этот тип иммунизации используют для защиты против брюшного тифа, коклюша, дифтерии и многих других типов бактериальных болезней.

Иммунитет можно выработать против токсинов, обработанных химическими веществами, подавившими их токсичность, но сохранившими интактными антигены, вызывающие иммунитет. Такой метод используют для иммунизации против столбняка, ботулизма и других подобных токсических болезней.

Наконец, человека можно иммунизировать путем инфицирования живыми, но предварительно ослабленными микроорганизмами. Их либо выращивали в специальных культуральных средах, либо проводили через ряд животных, пока микроорганизмы не изменились в достаточной степени, чтобы не вызывать болезни, но нести специфические антигены, необходимые для иммунизации. Данный метод используют для защиты против полиомиелита, желтой лихорадки, кори, оспы и многих других вирусных болезней.

Пассивный иммунитет

Как обсуждалось ранее, приобретенный иммунитет является *активным иммунитетом*. Это значит, что собственный организм человека вырабатывает антитела или активированные Т-клетки в ответ на внедрение в тело инородного агента. Однако временный иммунитет может быть создан у человека без введения какого-либо антигена. Вместо этого вводят антитела, активированные Т-клетки или то и другое из крови другого человека или какого-либо животного, которые были активно иммунизированы против данного антигена.

Антитела остаются в теле реципиента в течение 2–3 нед, и в течение этого времени человек защищен против поразившей его болезни. Если активированные Т-клетки вводят от другого человека, то они сохраняются несколько недель, а если они взяты от животного, то в течение от несколь-

ких часов до нескольких дней. Такое введение антител или Т-лимфоцитов с целью создания иммунитета называют *пассивным иммунитетом.*

Аллергия и гиперчувствительность

Важным нежелательным побочным эффектом иммунитета является развитие при некоторых условиях аллергии или других типов *иммунной гиперчувствительности.* Существуют несколько типов аллергии и других проявлений повышенной чувствительности, некоторые из них встречаются только у людей, имеющих специфическую аллергическую предрасположенность.

Аллергия, связанная с активированными Т-клетками. Аллергические реакции замедленного типа

Аллергические реакции замедленного типа вызываются активированными Т-клетками, а не антителами. Например, токсин ядовитого плюща (сумах укореняющийся) сам по себе не наносит большого вреда тканям. Однако при повторном воздействии он вызывает образование активированных Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток. Затем после следующего воздействия того же токсина ядовитого плюща в течение примерно суток активированные Т-клетки в больших количествах диффундируют из циркулирующей крови в кожу, реагируя с этим токсином. В то же время эти Т-клетки вызывают клеточно-опосредованный тип иммунной реакции. Учитывая, что этот тип иммунитета сопровождается освобождением многих токсических веществ из активированных Т-клеток, а также обильным наводнением тканей макрофагами с соответствующими последующими эффектами, легко понять, что конечным результатом аллергической реакции замедленного типа может быть серьезное повреждение тканей. Обычно повреждение происходит в тканевых областях, где присутствует провоцирующий антиген, например в коже (в случае ядовитого плюща) или в легких с развитием отека легких или приступа астмы (при воздействии некоторых воздушных антигенов).

Аллергии у людей, имеющих избыток антител IgE

Некоторые люди имеют аллергическую предрасположенность. Такие аллергии называют *атопическими,* поскольку они связаны с неординарной реакцией иммунной системы. Аллергическая предрасположенность генетически передается от родителей к ребенку и характеризуется наличием большого количества *антител* IgE в крови. Эти антитела называют *реагинами,* или *сенсибилизирующими антителами,* в отличие от более распространенных антител IgG. Когда *аллерген* (т.е. антиген, специфически реагирующий с особым типом IgE) попадает в организм, осуществляется реакция аллерген–реагин, лежащая в основе аллергических проявлений.

Особым свойством реагинов IgE является выраженная склонность прикрепляться к тучным клеткам и базофилам. Одиночная тучная клетка или базофил могут связывать до полумиллиона молекул антител IgE. Когда антиген (аллерген), имеющий многочисленные места связи, соединяется с несколькими антителами IgE, уже прикрепленными к тучной клетке или базофилу, это вызывает немедленное изменение в мембране тучной клетки или базофила, вероятно, в результате физической деформации клеточной мембраны под влиянием молекул антитела. Многие тучные клетки и базофилы разрываются, другие — немедленно или спустя некоторое время после разрыва выделяют особые агенты, среди которых — *гистамин, протеаза, медленно действующая анафилактическая субстанция* (смесь токсических лейкотриенов), *эозинофильная хемотаксическая субстанция, нейтрофильная хемотаксическая субстанция, гепарин* и *тромбоцитарные активирующие факторы.* Эти вещества вызывают такие эффекты, как локальное расширение кровеносных сосудов, привлечение эозинофилов и нейтрофилов к месту реакции, увеличение проницаемости капилляров с выходом жидкости в ткани и сокращение местных гладкомышечных клеток. Следовательно, в зависимости от типа ткани, в которой осуществляется реакция аллерген–реагин, может развиться несколько различных реакций.

Анафилаксия. Когда специфический аллерген вводится прямо в кровь, он может реагировать с базофилами крови и тучными клетками в тканях, расположенных снаружи мелких кровеносных сосудов, если эти клетки уже активированы прикрепленными к ним реагинами IgE. Следовательно, широко распространенная аллергическая реакция происходит по ходу всей сосудистой системы и прилежащих тканей. Эту реакцию называют *анафилаксией.* В циркулирующую кровь выделяется *гистамин,* который вызывает повсеместное расширение сосудов, а также повышает проницаемость капилляров с результирующим выходом плазмы из крови в ткани. Без лечения адреналином, способным противостоять эффектам гистамина, человек, у которого развивается такая реакция, умирает от циркуляторного шока в течение нескольких минут.

Из активированных базофилов и тучных клеток выделяется также смесь лейкотриенов, которую называют *медленно действующей анафилактической субстанцией.* Эти лейкотриены могут

вызывать спазм гладких мышц бронхиол, приводя к приступу, похожему на астму, иногда со смертельным исходом из-за удушья.

Крапивница. Крапивница развивается под действием антигена, который внедряется в специфические кожные области и вызывает локальные анафилактоидные реакции. Местно выделяемый *гистамин* ведет к: (1) расширению сосудов, что приводит к немедленному *покраснению*; (2) повышенной проницаемости капилляров, что сопровождается появлением ограниченных областей припухлости на коже в течение следующих нескольких минут. Припухлости обычно называют *крапивницей*. Введение человеку антигистаминных препаратов перед воздействием антигена предупредит крапивницу.

Поллиноз (сенная лихорадка). При поллинозе реакция аллерген–реагин происходит в носу. *Гистамин*, выделяемый в ответ на реакцию, вызывает локальное расширение сосудов слизистой носа, в результате повышается капиллярное давление, а также проницаемость капилляров. Оба эффекта вызывают быстрое просачивание жидкости в носовые полости и прилежащие к ним глубже расположенные ткани носа; слизистая носа становится отечной и выделяет секрет. В этом случае использование антигистаминных препаратов также может предупредить реакцию набухания слизистой. Но другие продукты реакции аллерген–реагин могут вызывать раздражение носа, приводя к типичному синдрому чихания.

Астма. Астма часто развивается у человека «аллергического» типа. При этом реакция аллерген–реагин осуществляется в бронхиолах легких. Полагают, что важным продуктом реакции является высвобождаемая из тучных клеток *медленно действующая анафилактическая субстанция*, вызывающая спазм гладких мышц бронхиол. Следовательно, до тех пор, пока действующие продукты аллергической реакции не будут устранены, человек испытывает приступ затруднения дыхания. Введение антигистаминных препаратов оказывает менее выраженное влияние на течение астмы, поскольку гистамин, по-видимому, не является главным фактором, вызывающим астматическую реакцию.

Литература

Abreu M.T., Arditi M. Innate immunity and toll-like receptors: clinical implications of basic science research. J Pediatr 144(4):421, 2004.

Albert M.L. Death-defying immunity: do apoptotic cells influence antigen processing and presentation? Nat Rev Immunol 4:223, 2004.

Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular Biology of the Cell. New York: Garland Science, 2002.

Cheroutre H., Madakamutil L. Acquired and natural memory T cells join forces at the mucosal front line. Nat Rev Immunol 4:290, 2004.

Cooper M.A., Pommering T.L., Koranyi K. Primary immunodeficiencies. Am Fam Physician 68:2001, 2003.

Cossart P., Sansonetti P.J. Bacterial invasion: the paradigms of enteroinvasive pathogens. Science 304:242, 2004.

Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med. 350:2068, 2004.

Figdor C.G., de Vries I.J., Lesterhuis W.J., Melief C.J. Dendritic cell immunotherapy: mapping the way. Nat Med 10:475, 2004.

Frossi B., De Carli M., Pucillo C. The mast cell: an antenna of the microenvironment that directs the immune response. J Leukoc Biol 75:579, 2004.

Grossman Z., Min B., Meier-Schellersheim M., Paul W.E. Concomitant regulation of T-cell activation and homeostasis. Nat Rev Immunol 4:387, 2004.

Kupper T.S., Fuhlbrigge R.C. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. Nat Rev Immunol 4:211, 2004.

La Cava A., Matarese G. The weight of leptin in immunity. Nat Rev Immunol 4:371, 2004.

Linton P.J., Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. Nat. Immunol 5:133, 2004.

MacGlashan D. Jr. Histamine: a mediator of inflammation. J Allergy Clin Immunol 112 (4 Suppl):S53, 2003.

McGeady S.J. Immunocompetence and allergy. Pediatrics 113(4 Suppl):1107, 2004.

Nikolich-Zugich J., Slifka M.K., Messaoudi I. The many important facets of T-cell repertoire diversity. Nat Rev Immunol 4:123, 2004 .

Petrie H.T. Cell migration and the control of post-natal T-cell lymphopoiesis in the thymus. Nat Rev Immunol 3:859, 2003.

Scott C.C., Botelho R.J., Grinstein S. Phagosome maturation: a few bugs in the system. J. Membr Biol 193:137, 2003.

Theoharides T.C., Cochrane D.E. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. J Neuroimmunol 146:1, 2004.

Vivier E., Anfossi N. Inhibitory NK-cell receptors on T cells: witness of the past, actors of the future. Nat Rev Immunol 4:190, 2004.

Группы крови, переливание, пересадка органов и тканей

Антигенность вызывает иммунные реакции крови

При первых попытках переливания крови от человека к человеку часто немедленно или с задержкой происходила агглютинация и гемолиз эритроцитов, в результате развивались трансфузионные реакции, часто приводившие к смерти. Вскоре открыли, что кровь разных людей имеет разные антигенные и иммунные свойства, поэтому антитела в плазме одной крови реагируют с антигенами на поверхностях эритроцитов другого типа крови. При соответствующих мерах предосторожности всегда можно заранее определить возможность реакции между антителами и антигенами крови донора и реципиента при переливании.

Множественность антигенов клеток крови. В клетках крови человека, особенно на поверхностях их мембран, обнаружено, по крайней мере, 30 часто встречающихся антигенов и сотни других редких антигенов, каждый из которых может при случае вызвать реакцию антиген–антитело. Большинство антигенов слабые и, следовательно, принципиально важны для изучения наследования генов при установлении близкого родства (отцовство, материнство, происхождение).

Два основных типа антигенов гораздо чаще, чем другие, могут вызывать трансфузионные реакции крови. Это система антигенов *0-A-B* и система *Rh*.

Группы крови системы антигенов 0-A-B

Антигены A и B — агглютиногены

Два антигена — тип A и тип B — встречаются на поверхностях красных клеток крови у большой части людей. Именно с этими антигенами (также называемыми *агглютиногенами*, поскольку они часто вызывают агглютинацию клеток крови) связано большинство трансфузионных реакций крови. В связи со способом наследования этих агглютиногенов на клетках людей могут или отсутствовать оба антигена, или присутствовать оба одновременно, или один из них.

Основные группы крови в системе 0-A-B. При переливании крови от одного человека другому кровь доноров и реципиентов в норме подразделяют на 4 основные группы по системе 0-A-B в зависимости от наличия или отсутствия агглютиногенов A и B (табл. 35–1). Если нет агглютиногенов ни A, ни B, кровь относят к *группе 0*. Если присутствует только агглютиноген A, кровь относят к *группе A*, если присутствует только агглютиноген B — к *группе B*, когда присутствуют оба агглютиногена — к *группе AB*.

Табл. 35–1

Группы крови с их генотипами и соответствующими им агглютиногенами и агглютининами

Генотипы	Группы крови	Агглютиногены	Агглютинины
00	0	—	Анти-А и анти-В
0А или АА	А	А	Анти-В
0В или ВВ	В	В	Анти-А
АВ	АВ	А и В	—

Генетическое определение агглютиногенов. Два гена, по одному на каждой из двух спаренных хромосом, определяют тип крови в системе 0-А-В. Существуют 3 типа этих генов — тип 0, тип А или тип В, но только один из них может присутствовать на каждой из двух хромосом. Ген типа 0 практически не функционирует, т.е. он не вызывает определенного типа агглютиногена 0 на клетках. Наоборот, гены типа А и типа В формируют сильные агглютиногены на клетках.

Как показано в табл. 35–1, возможны 6 комбинаций генов: 00, 0А, 0В, АА, ВВ и АВ. Эти комбинации генов известны как *генотипы*, и каждый человек имеет 1 из 6 генотипов.

Из табл. 35–1 легко понять, что человек с генотипом 00 не имеет агглютиногенов и, следовательно, его группа крови 0. Человек с генотипами 0А или АА имеет агглютиногены типа А, следовательно, его группа крови А. Генотипы 0В и ВВ дают кровь группы В, а генотип АВ — группу крови АВ.

Относительная распространенность разных типов крови. Изучение распространенности разных групп крови среди определенной группы людей дало следующий приблизительный результат.

0	47%
А	41%
В	9%
АВ	3%

Видно, что гены 0 и А встречаются часто, а ген В — редко.

Агглютинины

Если красные клетки крови человека *не имеют* агглютиногена типа А, в его плазме крови развиваются антитела, известные как *анти-А агглютинины*. При отсутствии агглютиногена типа В в плазме развиваются антитела, известные как *анти-В агглютинины*.

Снова обратившись к табл. 35–1, отметим, что группа крови 0, хотя и не имеет агглютиногенов, содержит и *анти-А*, и *анти-В агглютинины*; группа крови А содержит агглютиногены типа А и *анти-В агглютинины*; группа крови В содержит агглютиногены типа В и *анти-А агглютинины*. Наконец, группа крови АВ содержит и А, и В агглютиногены, но не имеет в плазме агглютининов.

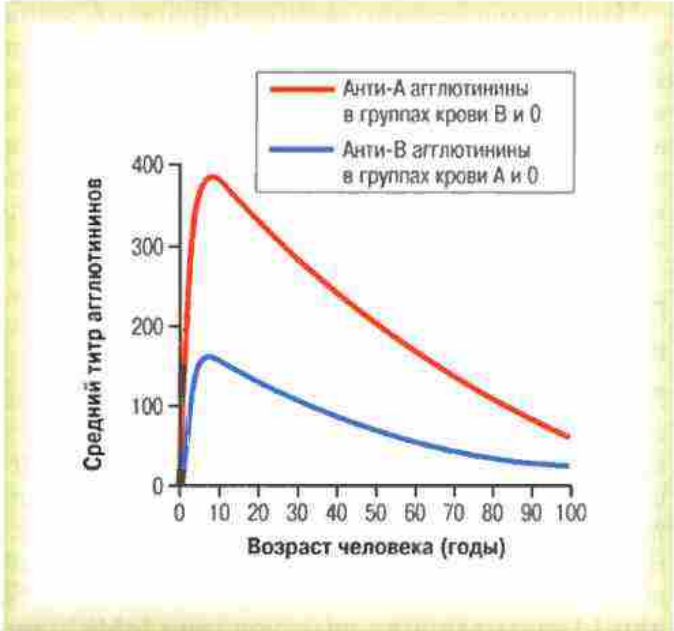


Рис. 35–1

Средние значения титра анти-А и анти-В агглютининов в плазме у людей с разной группой крови

Титр агглютининов в разном возрасте. Сразу после рождения количество агглютининов в плазме практически равно нулю. Через 2–8 мес после рождения у ребенка начинается продукция агглютининов: анти-А агглютининов — при отсутствии А агглютиногенов в клетках, и анти-В агглютининов — при отсутствии В агглютиногенов. На рис. 35–1 показано изменение титра анти-А и анти-В агглютининов с возрастом. Максимальный титр обычно достигается к возрасту 8–10 лет и постепенно снижается в течение остальных возрастных периодов жизни.

Происхождение агглютининов плазмы. Агглютинины, как почти все антитела, являются гамма-глобулинами и формируются теми же клетками костного мозга и лимфатических желез, которые создают антитела к любым другим антигенам. Большинство агглютининов являются иммуноглобулинами IgM и IgG.

Но почему эти агглютинины формируются у людей, не имеющих соответствующих агглютиногенов в их эритроцитах? Ответом на этот вопрос является тот факт, что небольшое количество антигенов типа А и В попадает в организм с пищей, бактериями и другими путями, и эти вещества инициируют развитие анти-А и анти-В агглютининов.

Например, введение антигена группы А реципиенту, в крови которого нет этого антигена, вызывает типичный иммунный ответ с формированием большего количества анти-А агглютининов, чем присутствует постоянно. Практическое отсутствие агглютининов у новорожденного также доказывает, что их образование осуществляется почти полностью после рождения.

Процесс агглютинации при трансфузионных реакциях

При несовместимости крови, когда анти-А или анти-В агглютинины плазмы смешиваются с красными клетками крови, содержащими, соответственно, А или В агглютиногены, эритроциты агглютинируют в результате присоединения к ним агглютининов. Поскольку агглютинины имеют 2 связывающих участка (тип IgG) или 10 связывающих участков (тип IgM), один агглютинин может прикрепляться к двум или более эритроцитам одновременно, связывая их вместе. Это ведет к формированию комков из клеток, т.е. к *агглютинации*. Эти комки закупоривают мелкие кровеносные сосуды по всему ходу системы кровообращения. В течение следующих часов или дней физическая деформация клеток или атака их фагоцитирующими лейкоцитами разрушает мембраны агглютинированных клеток, высвобождая гемоглобин в плазму. Этот процесс называют *гемолизом эритроцитов*.

При некоторых трансфузионных реакциях происходит острый гемолиз. Иногда при несовместимости крови реципиента и донора происходит немедленный гемолиз эритроцитов в циркулирующей крови. В этом случае антитела вызывают лизис красных клеток крови путем активации системы комплемента, в результате выделяются протеолитические ферменты (*литический комплекс*), разрушающие клеточные мембраны (см. главу 34). *Немедленный* внутрисосудистый гемолиз бывает гораздо реже, чем агглютинация с последующим *задержанным* гемолизом, поскольку для немедленного гемолиза не только необходим высокий титр антител, но также, по-видимому, требуется другой тип антител, главным образом антитела IgM, которые называют *гемолизинами*.

Табл. 35–2

Определение группы крови; показано наличие (+) или отсутствие (–) агглютинации крови разной групповой принадлежности с анти-А и с анти-В агглютининами сыворотки крови

Группы крови (агглютиногены эритроцитов)	Сыворотка крови	
	анти-А	анти-В
0	–	–
A	+	–
B	–	+
AB	+	+

Определение группы крови

Прежде чем переливать кровь человеку, необходимо определить группу крови реципиента и группу крови донора для оценки их совместимости. *Определение группы крови* и *групповой совместимости* выполняют следующим образом. Эритроциты сначала отделяют от плазмы и разводят физиологическим раствором. Одну часть затем смешивают с анти-А агглютининами, а другую — с анти-В агглютининами. Через несколько минут смеси исследуют под микроскопом. Если красные клетки крови собрались в комочки, т.е. агглютинировались, ясно, что произошла реакция антиген–антитело.

В табл. 35–2 указано наличие (+) или отсутствие (–) агглютинации для четырех групп крови. Эритроциты типа 0 не подвергаются агглютинации и, следовательно, не реагируют ни с анти-А, ни с анти-В агглютининами. Кровь группы А имеет агглютиногены А и, следовательно, ее эритроциты агглютинируются при смешивании с анти-А агглютининами. Кровь группы В имеет агглютиногены В, и агглютинация будет с анти-В агглютининами. Группа крови АВ имеет агглютиногены А и В, поэтому ее эритроциты агглютинируются в присутствии обоих типов агглютининов.

Группы крови системы Rh

Наряду с системой агглютиногенов 0-А-В для переливания крови также важны группы крови по системе Rh. Главное различие между системой 0-А-В и системой Rh состоит в следующем. В системе 0-А-В плазменные агглютинины, ответственные за осуществление трансфузионных реакций, развиваются спонтанно, тогда как в системе Rh спонтанных агглютининов почти никогда не бывает. Чтобы у человека появились анти-Rh агглютинины в количестве, достаточном для вызова выраженной трансфузионной реакции, человек должен сначала подвергнуться массивному воздействию антигена Rh, например при переливании содержащей его крови.

Антигены Rh^-. Rh-положительные и Rh-отрицательные люди. Существуют шесть обычных типов антигенов Rh, каждый из них называют *Rh-фактор* (*резус-фактор*) и обозначают как C, D, E, c, d, e. Человек, имеющий *C* антиген, не имеет *c* антигена, но человек, лишенный *C* антигена, всегда имеет *c* антиген. То же справедливо для антигенов *D-d* и *E-e*. Кроме того, из-за способа наследования этих факторов любой человек имеет один антиген из каждой пары.

Антиген *D* преобладает в популяции и имеет более выраженные антигенные свойства, чем другие антигены Rh. О человеке, имеющем этот тип антигена, говорят, что он *Rh-положительный*, тогда как человека, не имеющего антиген *D*, считают *Rh-отрицательным*. Однако следует отметить, что даже у Rh-отрицательных людей некоторые другие антигены все же могут вызывать трансфузионные реакции, но обычно более слабые.

Примерно 85% белых людей являются Rh-положительными, а 15% — Rh-отрицательными. Среди темнокожих американцев процент Rh-положительных составляет примерно 95%, тогда как среди темнокожих африканцев этот показатель фактически равен 100%.

Иммунный Rh-ответ

Образование анти-Rh агглютининов. Когда Rh-отрицательному человеку, эритроциты которого не содержат Rh-фактор, вводят эритроциты, содержащие Rh-фактор, анти-Rh агглютинины развиваются медленно, достигая максимальной концентрации примерно через 2–4 мес. У некоторых людей этот иммунный ответ выражен гораздо сильнее, чем у других. При многочисленных воздействиях Rh-фактора Rh-отрицательный человек в результате становится сенсибилизированным к Rh-фактору.

Особенности трансфузионных реакций, связанных с Rh-фактором. Если Rh-отрицательный человек никогда прежде не подвергался воздействию Rh-положительной крови, переливание ему этой крови, вероятно, не вызовет немедленной реакции. Однако в течение следующих 2–4 нед анти-Rh антитела могут развиться в достаточном количестве, чтобы вызвать агглютинацию тех перелитых клеток, которые еще циркулируют в крови. Эти клетки затем гемолизируются системой тканевых макрофагов. Таким образом, происходит *задержанная* трансфузионная реакция, хотя обычно слабая. При последующем переливании Rh-положительной крови тому же человеку, который к этому времени уже иммунизирован к Rh-фактору, трансфузионная реакция значительно усиливается и может быть немедленной и такой же тяжелой, как трансфузионная реакция, вызываемая несовместимостью крови группы А или В.

Эритробластоз плода (гемолитическая болезнь новорожденного)

Эритробластоз плода представляет собой болезнь плода и новорожденного ребенка, связанную с агглютинацией и фагоцитозом красных клеток крови плода. В большинстве случаев эритробластоза мать — Rh-отрицательная, а отец — Rh-положительный. Ребенок имеет врожденный Rh-положительный антиген от отца, а у матери развиваются анти-Rh агглютинины под воздействием антигенов Rh плода. В свою очередь, агглютинины матери диффундируют через плаценту в кровь плода и вызывают агглютинацию его эритроцитов.

Распространенность заболевания. При первой беременности Rh-отрицательной матери Rh-положительным плодом организм матери обычно не вырабатывает достаточного количества анти-Rh агглютининов, чтобы причинить вред плоду. Однако при второй беременности Rh-положительным плодом примерно в 3% случаев выявляются признаки эритробластоза плода; при третьей беременности болезнь встречается в 10% случаев и коэффициент заболеваемости прогрессивно возрастает при последующих беременностях.

Влияние антител матери на плод. После того, как у матери сформировались анти-Rh антитела, они медленно диффундируют через плацентарную мембрану в кровь плода. Там они вызывают агглютинацию эритроцитов плода, в результате которой происходит их гемолиз с выходом гемоглобина в кровь. Макрофаги плода затем превращают гемоглобин в билирубин, который вызывает окрашивание кожи ребенка в желтый цвет (желтушный). Антитела могут также атаковать и поражать другие клетки тела.

Клиническая картина эритробластоза. Желтушный, пораженный эритробластозом новорожденный ребенок, как правило, анемичен, а материнские анти-Rh агглютинины обычно циркулируют в его крови в течение 1–2 мес, разрушая все большее количество эритроцитов.

Кроветворные ткани ребенка пытаются возместить гемолизированные эритроциты. Печень и селезенка сильно увеличиваются и формируют красные клетки крови так же, как они делают это в норме в середине внутриутробной жизни ребенка. В связи с быстрой продукцией красных клеток крови из костного мозга ребенка в систему кровообращения выходят много ранних форм эритроцитов, включая *ядерные бластные формы*. Именно из-за наличия таких клеток эту болезнь называют *эритробластозом плода*.

Хотя тяжелая анемия при эритробластозе является обычно причиной смерти, у многих выживших детей выявляют постоянную психическую ущербность или поражение моторных зон мозга в связи с осаждением билирубина в нервных клетках, в результате многие из них разрушаются, т.е. развивается состояние, называемое *билирубиновой энцефалопатией* (или *ядерной желтухой*).

Лечение новорожденных с эритробластозом. Одним из способов лечения эритробластоза является за-

мещение крови новорожденного Rh-отрицательной кровью. Примерно 400 мл Rh-отрицательной крови вливается в течение 1,5 ч и более, в то время как собственная Rh-положительная кровь новорожденного удаляется. Эта процедура может повторяться несколько раз в течение первых недель жизни главным образом для поддержания низкого уровня билирубина, что позволяет предупредить билирубиновую энцефалопатию. К тому времени, когда эти трансфузированные Rh-отрицательные клетки замещаются собственными Rh-положительными клетками ребенка (на что требуется 6 нед или более), анти-Rh агглютинины, попавшие в кровь ребенка от матери, разрушаются.

Предупреждение развития эритробластоза плода. Главным виновником иммунизации Rh-отрицательной матери, беременной Rh-положительным плодом, является антиген D групповой системы Rh. В 1970-х годах резкое снижение распространенности эритробластоза плода было достигнуто в связи с появлением *Rh иммуноглобулина глобина* (*анти-D антитела*, который вводят беременной женщине, начиная с 28–30 нед беременности). Анти-D антитела также вводят Rh-отрицательным женщинам, родившим Rh-положительных детей, для предупреждения сенситизации матерей к антигену D. Это значительно снижает риск развития большого количества анти-D антител во время второй беременности.

Механизм, с помощью которого Rh иммуноглобулин глобин предупреждает активацию антигена D, не совсем ясен, но один из эффектов анти-D антитела состоит в торможении антигеном стимуляции продукции антител В-лимфоцитами беременной женщины. Введенные анти-D антитела также прикрепляются к участкам антигена D на Rh-положительных эритроцитах плода, которые могут пересекать плаценту и входить в систему кровообращения беременной женщины, мешая таким образом развитию иммунного ответа на антиген D.

Трансфузионные реакции в результате переливания несовместимой по группе крови

Если донорскую кровь одной группы переливают реципиенту с другой группой крови, вероятно, произойдет трансфузионная реакция, в результате которой эритроциты *крови донора* агглютинируются. Агглютинация *клеток реципиента* под действием переливаемой крови бывает редко по следующей причине. Плазма донорской крови сразу разводится всей плазмой крови реципиента, что снижает титр переливаемых агглютининов до уровня, обычно слишком низкого, чтобы вызвать агглютинацию. Наоборот, небольшое количество переливаемой крови слабо разбавляет агглютинины плазмы реципиента. Следовательно, агглютинины реципиента могут вызвать агглютинацию несовместимых донорских клеток.

Как объяснялось ранее, все трансфузионные реакции вызывают гемолиз либо немедленно (в результате действия гемолизинов), либо позднее (в результате фагоцитоза агглютинированных клеток). Гемоглобин, высвобождаемый из эритроцитов, затем превращается фагоцитами в билирубин и впоследствии выделяется печенью с желчью (см. главу 70). Концентрация билирубина в жидкостях тела часто сильно увеличивается, проявляясь *желтухой*, т.е. внутренние ткани и кожа человека *окрашиваются желтым желчным пигментом*. Но если печень функционирует нормально, желчный пигмент будет экскретироваться в кишечник вместе с желчью печени, поэтому желтуха у взрослых людей обычно не проявляется, если гемолизу подвергаются менее 400 мл крови в течение суток.

Острая почечная недостаточность после трансфузионных реакций. Одним из наиболее опасных осложнений трансфузионных реакций является *почечная недостаточность*, которая может начаться в течение нескольких минут или часов и продолжаться до тех пор, пока человек не умрет от этого осложнения.

Почечная недостаточность является, вероятно, результатом трех причин.

Во-первых, реакция антиген–антитело при трансфузионных осложнениях высвобождает из гемолизированной крови токсические вещества, вызывающие мощное сужение почечных сосудов.

Во-вторых, потеря циркулирующих красных клеток крови реципиента наряду с выделением токсических веществ из гемолизированных клеток и в результате иммунной реакции часто ведет к циркуляторному шоку. Артериальное давление падает до очень низких значений, в связи с чем почечный кровоток и выделение мочи резко снижаются.

В-третьих, если количество свободного гемоглобина, высвобождаемого в циркулирующую кровь, превышает его количество, которое может связаться с гаптоглобином (белком плазмы, связывающим небольшое количество гемоглобина), основная часть избытка фильтруется через гломерулярную мембрану в почечные канальцы. Небольшое количество гемоглобина может реабсорбироваться через канальцевый эпителий в кровь, не оказывая вреда; если лишнего гемоглобина много, тогда реабсорбируется только небольшой процент. Поскольку вода продолжает реабсорбироваться, внутриканальцевая концентрация гемоглобина резко повышается и происходит его осаждение, в результа-

те блокируются многие из почечных канальцев. Таким образом, острую почечную недостаточность вызывает все вместе: сужение почечных сосудов, циркуляторный шок и блокада почечных канальцев. При полной почечной недостаточности, не поддающейся лечению, без использования аппарата «искусственная почка» больной умирает в течение 7–12 сут (см. главу 31).

Трансплантация тканей и органов

Большинство антигенов эритроцитов, вызывающих трансфузионные реакции, широко распространены также в других клетках тела. Кроме того, каждая ткань организма имеет собственный дополнительный набор антигенов. Следовательно, инородные клетки, трансплантированные в любой участок тела реципиента, могут вызывать иммунные реакции. Другими словами, большинство реципиентов способны противостоять внедрению в их организм инородных тканевых клеток так же, как они противостоят внедрению инородных бактерий или эритроцитов.

Аутотрансплантат, изотрансплантат, аллотрансплантат, ксенотрансплантат. Трансплантат ткани или целого органа, пересаженный из одной части тела животного в другую его часть, называют *аутотрансплантатом*; от одного идентичного близнеца к другому — *изотрансплантатом*; от одного человека к другому или от любого животного другому животному того же вида — *аллотрансплантатом*; от животных к человеку или от животного одного вида животному другого вида — *ксенотрансплантатом*.

Трансплантация клеточных тканей. В случаях *аутотрансплантатов* и *изотрансплантатов* клетки трансплантата содержат фактически те же типы антигенов, что и ткани реципиента, и обычно живут нормально и неограниченно долго, если обеспечивается их адекватное кровоснабжение.

В случае *ксенотрансплантатов* почти всегда возникают иммунные реакции, вызывающие гибель клеток трансплантата в течение от 1 сут до 5 нед после трансплантации, если не используется некоторая специфическая терапия для предупреждения иммунных реакций.

Кожа, почки, сердце, печень, железистые ткани, костный мозг и легкие представляют примеры клеточных тканей или органов, которые пересаживают как *аллотрансплантаты* (экспериментально или с целью лечения) от одного человека к другому. При соответствующей «совместимости» тканей между людьми многие почечные аллотрансплантаты успешно выживали, по крайней мере, 5–15 лет, аллотрансплантаты печени и сердца — в течение 1–15 лет.

Попытки преодолеть иммунные реакции при трансплантации тканей

В связи с огромной потенциальной важностью пересадки органов и тканей предпринимаются серьезные попытки для предупреждения реакций антиген–антитело, связанных с трансплантацией. Следующие специфические методы используют с определенной степенью клинического или экспериментального успеха.

Тканевое типирование (гистотипирование). Комплекс антигенов HLA

Наиболее важными антигенами, участвующими в отторжении трансплантата, являются антигены так называемого комплекса *HLA*. Шесть из этих антигенов присутствуют в мембранах тканевых клеток у каждого человека, но представляют собой выборку примерно из 150 разных антигенов HLA. Следовательно, существуют более триллиона возможных комбинаций. В результате фактически невозможно существование двух людей, имеющих одни и те же шесть антигенов HLA, за исключением однояйцовых близнецов. Развитие выраженного иммунитета против любого одного из этих антигенов может вызвать отторжение трансплантата.

Антигены HLA встречаются на белых клетках крови и на тканевых клетках. Следовательно, типирование тканей (гистотипирование) по этим антигенам осуществляется на мембранах лимфоцитов, выделенных из крови человека. Лимфоциты смешиваются с соответствующими иммунными сыворотками (антисыворотками) и комплементом. После инкубации клетки тестируются в отношении повреждения мембран, что обычно определяется по скорости захвата лимфоцитарными клетками особой краски.

Некоторые из антигенов HLA имеют слабые антигенные свойства, в связи с чем для приживления аллотрансплантата не всегда необходимо точное соответствие антигенов донора и реципиента. При достижении максимально возможной совместимости между донором и реципиентом метод пересадки становится гораздо менее опасным. Наилучшие результаты по совместимости тканей были между сибсами (родными братьями и сестрами) и между родителями и их детьми. У идентичных близнецов совместимость точная, поэтому трансплантаты от идентичных близнецов почти никогда не отторгаются из-за иммунных реакций.

Предупреждение отторжения трансплантата путем подавления иммунной системы

Если бы иммунная система была полностью подавлена, отторжения трансплантата не происходило бы. Фактически у некоторых людей с тяже-

лой депрессией иммунной системы трансплантация могла бы быть успешной без использования значительной терапии для предупреждения отторжения. При отсутствии этой терапии у людей, даже при условии максимально возможной тканевой совместимости, аллотрансплантаты отторгаются в течение нескольких дней или недель.

Поскольку важной частью иммунной системы, участвующей в уничтожении трансплантированных клеток, являются в основном Т-клетки, их подавление гораздо важнее, чем подавление антител плазмы. Далее перечислены некоторые лечебные агенты, используемые для этой цели.

1. *Глюкокортикоидные гормоны, выделенные из коры надпочечников (или лекарственные средства с активностью, подобной глюкокортикоидам)*, подавляют рост всей лимфоидной ткани и, следовательно, снижают формирование антител и Т-клеток.
2. *Различные лекарства, оказывающие токсическое влияние на лимфоидную систему* и, следовательно, блокирующие формирование антител и Т-клеток (например, *азатиоприн*).
3. *Циклоспорин* специфически тормозит образование Т-хелперов и, следовательно, особенно эффективен для блокады Т-клеточной реакции отторжения. Доказано, что этот препарат — один из наиболее полезных лекарственных средств, поскольку он не подавляет другие части иммунной системы.

Использование этих агентов часто оставляет человека беззащитным перед инфекционными болезнями, иногда бактериальные и вирусные инфекции у них становятся неуправляемыми. Кроме того, риск заболевания раком в несколько раз выше у человека с подавленной иммунной системой, возможно в связи с тем, что эта система важна для разрушения многих ранних раковых клеток до начала их пролиферации.

Итак, трансплантация живых тканей человека имеет ограниченный, но важный успех. Если когда-нибудь удастся заблокировать иммунный ответ реципиента без одновременного разрушения его специфического иммунитета против болезней, ситуация резко изменится.

Литература

Alayash A.I. Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? Nat Rev Drug Discov 3:152, 2004.

Altomonte M., Fonsatti E., Visintin A., Maio M. Targeted therapy of solid malignancies via HLA class II antigens: a new biotherapeutic approach? Oncogene 22:6564, 2003.

Avent N.D., Reid M.E. The Rh blood group system: a review. Blood 95:375, 2000.

Bowman J. Thirty-five years of Rh prophylaxis. Transfusion 43:1661, 2003.

Goodnough L.T., Shander A. Evolution in alternatives to blood transfusion. Hematol J 4:87, 2003.

Gottstein R., Cooke R.W. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 88:F6, 2003.

Heeger P.S. T-cell allorecognition and transplant rejection: a summary and update. Am J Transplant 3:525, 2003.

Horn K.D. The classification, recognition and significance of polyagglutination in transfusion medicine. Blood Rev 13:36, 1999.

Miller J., Mathew J.M., Esquenazi V. Toward tolerance to human organ transplants: a few additional corollaries and questions. Transplantation 77:940, 2004.

Ricordi C., Strom T.B. Clinical islet transplantation: advances and immunological challenges. Nat Rev Immunol 4:259, 2004.

Schroeder R.A., Marroquin C.E., Kuo P.C. Tolerance and the «Holy Grail» of transplantation. J Surg Res 111:109, 2003.

Schulak J.A. Steroid immunosuppression in kidney transplantation: a passing era. J Surg Res 117:154, 2004.

Spahn D.R., Pasch T. Physiological properties of blood substitutes. News Physiol Sci 16:38, 2001.

Strober S., Lowsky R.J., Shizuru J.A. et al. Approaches to transplantation tolerance in humans. Transplantation 77:932, 2004.

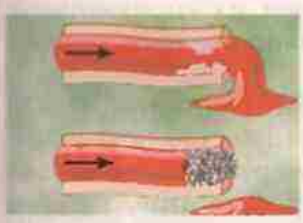
Sumpter T.L., Wilkes D.S. Role of autoimmunity in organ allograft rejection: a focus on immunity to type V collagen in the pathogenesis of lung transplant rejection. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 286:L1129, 2004.

Telen M.J. Red blood cell surface adhesion molecules: their possible roles in normal human physiology and disease. Semin Hematol 37:130, 2000.

Trigg M.E. Hematopoietic stem cells. Pediatrics 113(4 Suppl):1051, 2004.

Triulzi D.J. Specialized transfusion support for solid organ transplantation. Curr Opin Hematol 9:527, 2002.

Гемостаз и свертывание крови



Механизмы гемостаза

Термин *«гемостаз»* означает предупреждение кровопотери. Всякий раз при повреждении или разрыве сосуда развивается гемостаз с помощью нескольких механизмов: (1) сужение сосуда; (2) образование тромбоцитарной пробки; (3) формирование кровяного сгустка в результате коагуляции крови; (4) врастание в кровяной сгусток фиброзной ткани, что закрывает место разрыва в сосуде окончательно.

Сужение сосуда

Сразу после перерезки или разрыва сосуда гладкая мышца его стенки сокращается; это мгновенно уменьшает вытекание крови из разорванного сосуда. Сужение сосуда возникает в результате: (1) локального мышечного спазма; (2) действия местных факторов, выделяющихся из травмированных тканей и тромбоцитов крови; (3) рефлекторных влияний. Рефлекторное сужение сосуда происходит в ответ на импульсы от болевых или других рецепторов в травмированном сосуде или рядом расположенных тканях. Однако в большей степени сужение сосуда связано с *локальным сокращением его гладких мышц*, возникающим в ответ на прямое повреждение сосудистой стенки. При повреждении мелких сосудов за основную часть их сужения ответственны тромбоциты в связи с высвобождением из них сосудосуживающего вещества — *тромбоксана* A_2.

Чем сильнее травмирован сосуд, тем выше степень сосудистого спазма. Спазм может продолжаться в течение многих минут или даже часов, во время которых осуществляется процесс формирования тромбоцитарной пробки и коагуляция крови.

Формирование тромбоцитарной пробки

При незначительной травме кровеносного сосуда (на самом деле много очень небольших отверстий ежедневно появляется в разных сосудах системы кровообращения) повреждение часто закрывается *тромбоцитарной пробкой*, а не кровяным сгустком. Чтобы понять это, следует обсудить природу тромбоцитов.

Физические и химические свойства тромбоцитов

Тромбоциты (называемые также кровяными пластинками) представляют собой мелкие диски диаметром от 1 до 4 мкм. Они образуются в костном мозге из *мегакариоцитов* — очень крупных клеток гемопоэтического ряда костного мозга; мегакариоциты фрагментируются на мелкие пластинки либо в костном мозге, либо вскоре после выхода мегакариоцитов в кровь, особенно во время их прохождении через капилляры. Нормальная концентрация кровяных пластинок в крови составляет 150000–300000 в 1 мкл.

Хотя кровяные пластинки не имеют ядра и не могут размножаться, они сохраняют многие функциональные характеристики целых кле-

ток. В цитоплазме тромбоцитов находятся: (1) *молекулы актина* и *миозина*, подобные сократительным белкам мышечных клеток, а также сократительный белок *тромбостенин*, способный вызывать сокращение тромбоцитов; (2) остатки *эндоплазматического ретикулума* и *аппарата Гольджи*, где синтезируются различные ферменты и хранится большое количество ионов кальция; (3) митохондрии и ферментные системы, способные формировать *аденозинтрифосфат* и *аденозиндифосфат*; (4) ферментные системы для синтеза *простагландинов* (локальных гормонов, вызывающих различные сосудистые и другие местные тканевые реакции); (5) белок, называемый *фибрин-стабилизирующим фактором*, важную роль которого мы обсудим далее в связи со свертыванием крови; (6) *фактор роста*, стимулирующий рост и размножение сосудистых эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов и фибробластов, что способствует окончательному заживлению поврежденных сосудистых стенок.

Существенную роль играет также клеточная мембрана пластинок. Снаружи она покрыта оболочкой из *гликопротеинов*, которые препятствуют прилипанию тромбоцитов к нормальному эндотелию, но способствуют их приклеиванию к *поврежденным* областям сосудистой стенки, особенно к поврежденным эндотелиальным клеткам и любому обнаженному коллагену, расположенному в глубине сосудистой стенки. Кроме того, мембрана пластинок содержит большое количество *фосфолипидов*, активирующих многие стадии процесса свертывания крови, которые будут изложены далее.

Таким образом, тромбоцит — активная структура. Период его полужизни в крови составляет 8–12 сут, поэтому через несколько недель функциональные процессы в тромбоците прекращаются. Затем он удаляется из циркуляции главным образом с помощью тканевой макрофагальной системы. Более половины пластинок удаляются макрофагами селезенки, когда кровь проходит через плотную решетку ее трабекул.

Механизм формирования тромбоцитарной пробки

Закрытие сосудистых отверстий с помощью тромбоцитов основано на нескольких важных функциях самих тромбоцитов. При контакте тромбоцитов с поверхностью поврежденного сосуда, особенно с коллагеновыми волокнами сосудистой стенки, свойства тромбоцитов немедленно резко изменяются. Они начинают увеличиваться в размере, принимают неправильную форму с множеством расходящихся псевдоподий, выступающих с их поверхности; их сократительные белки мощно сокращаются, способствуя выделению из гранул секрета, содержащего множество активных факторов. В результате тромбоциты становятся такими «липкими», что «приклеиваются» к коллагену в тканях и к белку, называемому *фактором Виллебранда*, который вытекает в травмированную ткань из плазмы. Пластинки секретируют большое количество АДФ, а их ферменты синтезируют *тромбоксан* A_2. АДФ и тромбоксан, в свою очередь, действуют на прилежащие тромбоциты, активируя их, и «липкость» этих дополнительных тромбоцитов заставляет их «приклеиваться» к первоначально активированным тромбоцитам.

Следовательно, при появлении отверстия в стенке любого кровеносного сосуда поврежденная сосудистая стенка активирует последовательно нарастающее число тромбоцитов, которые сами притягивают все больше и больше дополнительных тромбоцитов, формируя *тромбоцитарную пробку*. Вначале это неплотная пробка, но она обычно успешно блокирует вытекание крови, если отверстие в сосуде небольшое. Затем во время последующего процесса свертывания крови формируются *нити фибрина*. Они прочно прикрепляются к тромбоцитам, уплотняя пробку.

Важность тромбоцитарного механизма для закрытия мелких повреждений в сосудах. Механизм формирования тромбоцитарной пробки очень важен для закрытия мельчайших разрывов в мелких кровеносных сосудах, которые появляются много тысяч раз ежедневно. Действительно, множество мелких дырочек в самих эндотелиальных клетках часто закрываются тромбоцитами, которые буквально сливаются с эндотелием, фор-

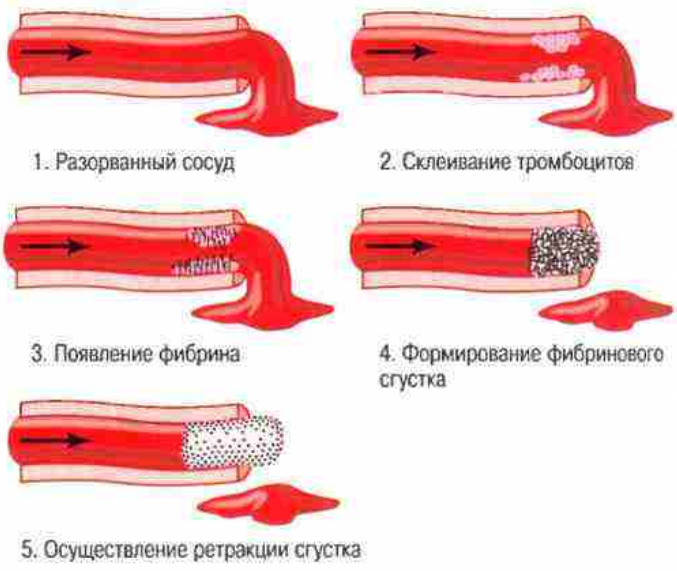


Рис. 36–1

Процесс свертывания в травмированном сосуде [Seegers W.H. Hemostatic Agents, 1948. Courtesy of Charles C Thomas, Publisher, Ltd., Springfield, IL]

Табл. 36–1

Факторы свертывания крови и их синонимы

Свертывающий фактор	Синоним
Фибриноген	Фактор I
Протромбин	Фактор II
Тканевой фактор	Фактор III; тканевой тромбопластин
Кальций	Фактор IV
Фактор V	Проакцелерин; лабильный фактор; Ac-глобулин
Фактор VII	Акцелератор конверсии сывороточного протромбина; проконвертин; стабильный фактор
Фактор VIII	Антигемофилический фактор; антигемофилический глобулин; антигемофилический фактор А
Фактор IX	Компонент плазменного тромбопластина; фактор Кристмаса; антигемофилический фактор В
Фактор X	Фактор Стюарта; фактор Стюарта–Прауэра
Фактор XI	Предшественник плазменного тромбопластина; антигемофилический фактор С
Фактор XII	Фактор Хагемана
Фактор XIII	Фибрин-стабилизирующий фактор
Прекалликреин	Фактор Флетчера
Высокомолекулярный кининоген	Фактор Фитцджеральда
Тромбоциты	

мируя дополнительную мембрану эндотелиальной клетки. У человека с низким содержанием тромбоцитов в крови ежедневно появляются буквально тысячи точечных кровоизлияний под кожей и во всех внутренних тканях, но этого не случается у людей с нормальным содержанием тромбоцитов в крови.

Свертывание крови в разорванном сосуде

Третьим механизмом гемостаза является формирование кровяного сгустка. Он начинает развиваться через 15–20 сек при серьезной травме сосудистой стенки, и через 1–2 мин — при незначительной. Запускают процесс свертывания покрывающие место повреждения вещества-активаторы, выделяющиеся из стенки травмированного сосуда, кровяных пластинок и белков крови. Физические явления этого процесса показаны на рис. 36–1, а в табл. 36–1 перечислены наиболее важные факторы свертывания.

Если отверстие в сосудистой стенке не слишком велико, в течение 3–6 мин после повреждения сосуда все отверстие или разорванный конец сосуда заполняются сгустком крови. Через 20–60 мин происходит ретракция (сжатие) сгустка; это способствует дальнейшему закрытию сосуда. В ретракции сгустка важную роль играют также тромбоциты.

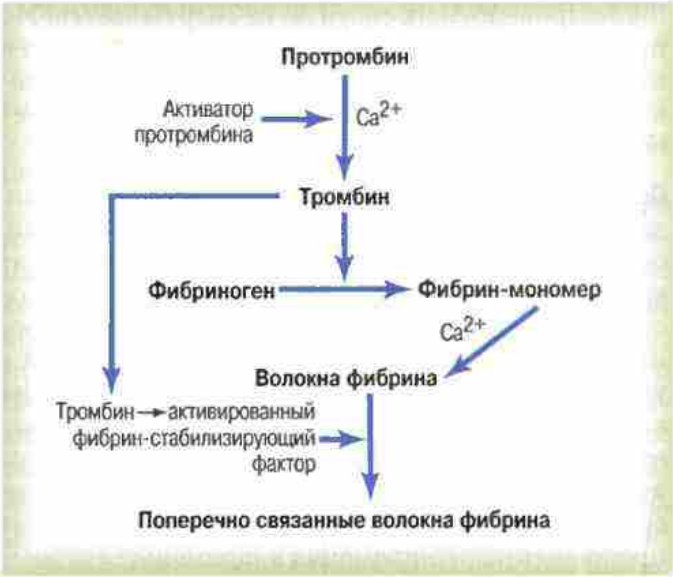


Рис. 36–2

Схема превращения протромбина в тромбин и полимеризации фибрина с формированием волокон фибрина

Фиброзная организация или растворение кровяного сгустка

После формирования кровяного сгустка возможны два пути его дальнейшего развития: (1) заполнение сгустка *фибробластами*, которые в дальнейшем формируют соединительную ткань на всем протяжении сгустка; (2) растворение сгустка. При небольшом отверстии в сосудистой стенке сгусток обычно заполняется фибробластами через нескольких часов после его формирования (этому способствует, по крайней мере, частично, *фактор роста*, секретируемый тромбоцитами). Процесс продолжается в течение примерно 1–2 нед вплоть до полной организации сгустка в фиброзную ткань.

Наоборот, если в ткань вытекло много крови и образовались сгустки там, где в них нет необходимости, внутри самого сгустка обычно активируются особые вещества, функционирующие как ферменты, растворяющие сгусток. Подробнее это изложено далее.

Механизм свертывания (коагуляции) крови

Основная теория. В крови и тканях обнаружены более 50 веществ, вызывающих свертывание крови или влияющих на него. Одни из них способствуют свертыванию и их называют *прокоагулянтами*, другие — тормозят этот процесс и их называют *антикоагулянтами*. Останется ли кровь жидкой или произойдет ее коагуляция, зависит от баланса между этими группами веществ. В нормальном кровотоке преобладают антикоагулянты, поэтому кровь, циркулирую-

щая в кровеносных сосудах, не свертывается. Но при разрыве сосуда прокоагулянты из области повреждения ткани активируются и перекрывают действие антикоагулянтов, что способствует образованию сгустка.

Основные этапы коагуляции крови. Все исследователи, занимающиеся проблемой свертывания крови, согласны с тем, что в основе свертывания лежат три основных процесса: (1) в ответ на разрыв сосуда или повреждение самой ткани в крови происходит сложный каскад химических реакций с участием более дюжины факторов свертывания крови. Итогом этого каскада является образование комплекса активированных веществ, в совокупности называемых *активатором протромбина*; (2) активатор протромбина катализирует превращение *протромбина* в *тромбин*; (3) тромбин действует как фермент, превращающий *фибриноген* в *нити фибрина*, формируя сгусток, внутрь которого захватываются кровяные пластинки, клетки крови и плазма.

Начнем с обсуждения механизма формирования самого сгустка крови, а именно: с превращения протромбина в тромбин; затем вернемся к начальным стадиям процесса свертывания, в результате которых образуется активатор протромбина.

Превращение протромбина в тромбин

При разрыве кровеносного сосуда или активации определенных веществ в крови сначала формируется активатор протромбина. В присутствии достаточного количества ионов кальция он вызывает превращение протромбина в тромбин (рис. 36–2). В течение следующих 10–15 сек тромбин вызывает полимеризацию молекул фибриногена в нити фибрина. Таким образом, скорость развития свертывания крови обычно ограничивает образование активатора протромбина, а не последующие реакции, формирующие сам сгусток, поскольку в норме они осуществляются быстро.

Важную роль в превращении протромбина в тромбин играют также тромбоциты в связи с прикреплением многих молекул протромбина к соответствующим рецепторам на тромбоцитах, уже связанных с поврежденной тканью.

Протромбин и тромбин. Протромбин представляет собой белок плазмы альфа2-глобулин с молекулярной массой 68700. Он присутствует в нормальной плазме в концентрации примерно 15 мг/дл. Это нестабильный белок, который легко расщепляется на более мелкие соединения, одно из которых — *тромбин* с молекулярной массой 33700, что составляет практически половину молекулярной массы протромбина.

Протромбин постоянно формируется печенью и постоянно используется в организме для свертывания крови. Если печень не способна синтезировать протромбин, примерно через сутки его концентрация в плазме снижается до значений, слишком низких для обеспечения нормального свертывания крови.

Для синтеза протромбина и некоторых других факторов свертывания печень нуждается в витамине К. Следовательно, недостаток этого витамина или болезнь печени, при которой нарушается нормальный синтез протромбина, могут привести к резкому снижению уровня протромбина, что проявляется склонностью к кровотечениям.

Превращение фибриногена в фибрин — формирование сгустка

Фибриноген. Фибриноген представляет собой высокомолекулярный белок (молекулярная масса 340000), концентрация которого в плазме составляет 100–700 мг/дл. Фибриноген образуется в печени, и при заболеваниях печени его концентрация в циркулирующей крови может снижаться, как и концентрация протромбина, о чем говорилось ранее.

В связи с большим размером молекулы фибриногена в норме практически не выходят из кровеносных сосудов в интерстициальную жидкость, и поскольку фибриноген является необходимым фактором свертывания, интерстициальные жидкости обычно не свертываются. Однако при патологически повышенной проницаемости капилляров фибриноген вытекает в тканевые жидкости в достаточных количествах, чтобы вызвать свертывание в этих тканях практически тем же путем, как свертываются плазма и цельная кровь.

Формирование фибрина при действии тромбина на фибриноген. Тромбин является *ферментом* со слабой протеолитической способностью. Он действует на фибриноген, удаляя 4 низкомолекулярных пептида от каждой молекулы фибриногена, в результате формируются одиночные молекулы *фибрин-мономеров*, способные автоматически объединяться между собой с формированием нитей фибрина. Таким образом, молекулы фибрин-мономеров полимеризуются в *длинные нити фибрина*, составляющие основу *сети* кровяного сгустка.

На ранних этапах полимеризации молекулы мономеров фибрина удерживаются вместе с помощью слабых нековалентных водородных связей, и вновь формирующиеся волокна не скрепляются друг с другом поперечными связями; в результате сгусток получается слабым и легко «рассыпается» на отдельные нити. Однако в течение нескольких следующих минут осуществляется другой процесс, значительно укрепляющий

сеть фибрина. Этот процесс требует участия особого вещества, называемого *фибрин-стабилизирующим фактором*. Небольшое количество этого фактора присутствует в крови в норме среди плазменных глобулинов, но он также высвобождается из тромбоцитов, захваченных в тромб. На волокна фибрина фибрин-стабилизирующий фактор влияет лишь после его активации, которая осуществляется под влиянием того же тромбина, вызывающего образование фибрина. Затем активированный фибрин-стабилизирующий фактор действует как фермент, который вызывает *ковалентное связывание* все большего числа молекул фибрин-мономера, а также многочисленное поперечное связывание прилежащих волокон фибрина, чрезвычайно усиливая трехмерную структуру их сети.

Кровяной сгусток. Сгусток состоит из сети сложно переплетенных волокон фибрина и захваченных в эту сеть клеток крови, тромбоцитов и плазмы. Волокна фибрина также прикрепляются к пораженным поверхностям кровеносных сосудов; следовательно, кровяной сгусток крепится к любому отверстию сосуда, предупреждая дальнейшую потерю крови.

Ретракция сгустка. Сыворотка. Через несколько минут после формирования сгусток начинает сокращаться, и обычно в течение 20–60 мин из него выжимается основная часть жидкости. Эту жидкость называют *сывороткой*, поскольку в ней отсутствуют фибриноген и большинство других факторов свертывания. В связи с потерей этих факторов сыворотка в отличие от плазмы не может свертываться.

Для ретракции сгустка необходимы кровяные пластинки. Следовательно, отсутствие ретракции сгустка может быть показателем низкого количества тромбоцитов в циркулирующей крови. Электронные микрофотографии кровяных сгустков показывают, что тромбоциты в них прикрепляются к волокнам фибрина, фактически связывая разные волокна вместе. Более того, тромбоциты, захваченные в сгусток, продолжают выделять прокоагулянтные вещества, среди которых одним из наиболее важных является фибрин-стабилизирующий фактор, вызывающий образование все большего количества поперечных связей между прилежащими волокнами фибрина. Кроме того, тромбоциты сами непосредственно участвуют в сокращении сгустка путем активации молекул тромбостенина, актина и миозина, т.е. сократительных белков кровяных пластинок. В результате происходит мощное сокращение тромбоцитарных выростов, прикрепленных к волокнам, помогая сжимать сеть фибрина до еще меньшего объема. Сокращение активируется и ускоряется

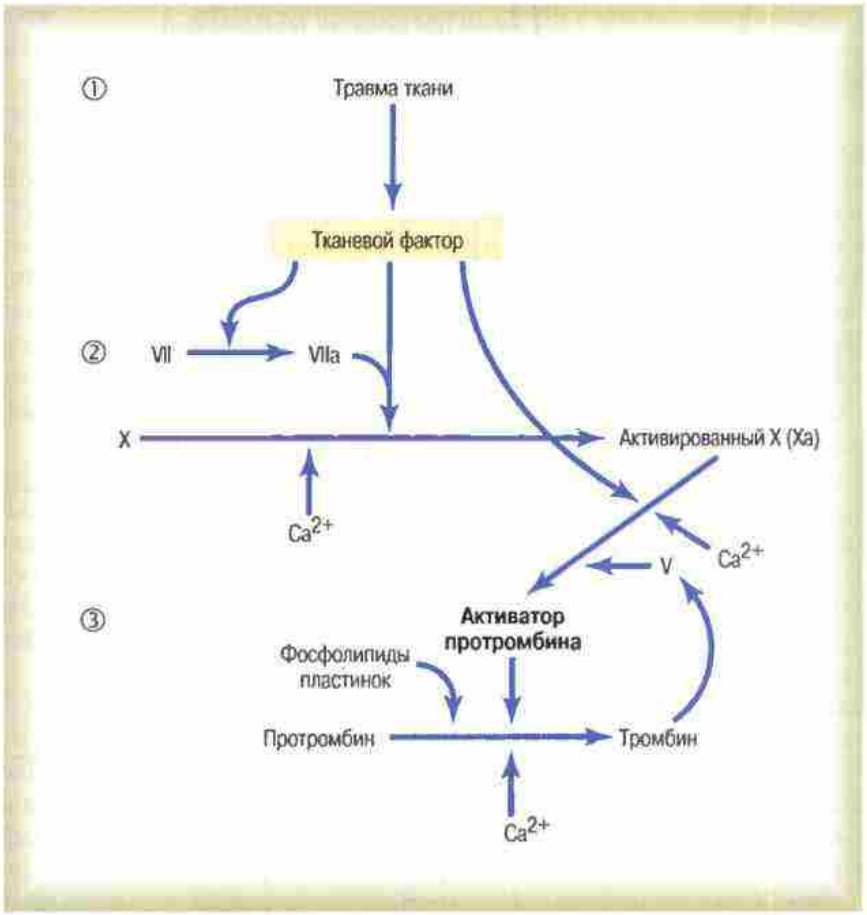


Рис. 36–3

Внешний путь инициации свертывания крови

тромбином, а также ионами кальция, которые выделяются из кальциевых депо в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи тромбоцитов.

В результате ретракции сгустка концы разорванного кровеносного сосуда стягиваются вместе, что служит важным фактором, способствующим завершению гемостаза.

Порочный круг при формировании сгустка

Сразу после начала формирования сгустка он распространяется в течение нескольких минут на окружающую кровь. Это значит, что сам сгусток инициирует порочный круг (положительную обратную связь), способствуя дальнейшему развитию свертывания, поскольку протеолитическое действие тромбина позволяет ему действовать на многие другие свертывающие факторы, кроме фибриногена. Например, тромбин оказывает прямое протеолитическое действие на протромбин, способствуя превращению его в еще большее количество тромбина. Кроме того, тромбин действует на некоторые из факторов свертывания крови, ответственные за образование активатора протромбина. (Эти эффекты, изложенные в следующих разделах, включают ускорение действия факторов VIII, IX, X, XI и XII, а также агрегацию тромбоцитов.) Сразу после образования критического количества тромбина развивается порочный круг, который ведет к еще большему свертыванию крови, в результате формируется все больше тромбина; таким образом, кровяной сгусток продолжает расти до тех пор, пока не прекратится кровотечение.

Инициация коагуляции: формирование активатора протромбина

Теперь, когда мы обсудили сам процесс свертывания, следует вернуться к более сложным механизмам, которые инициируют первую стадию свертывания. Эти механизмы приводятся в дей-

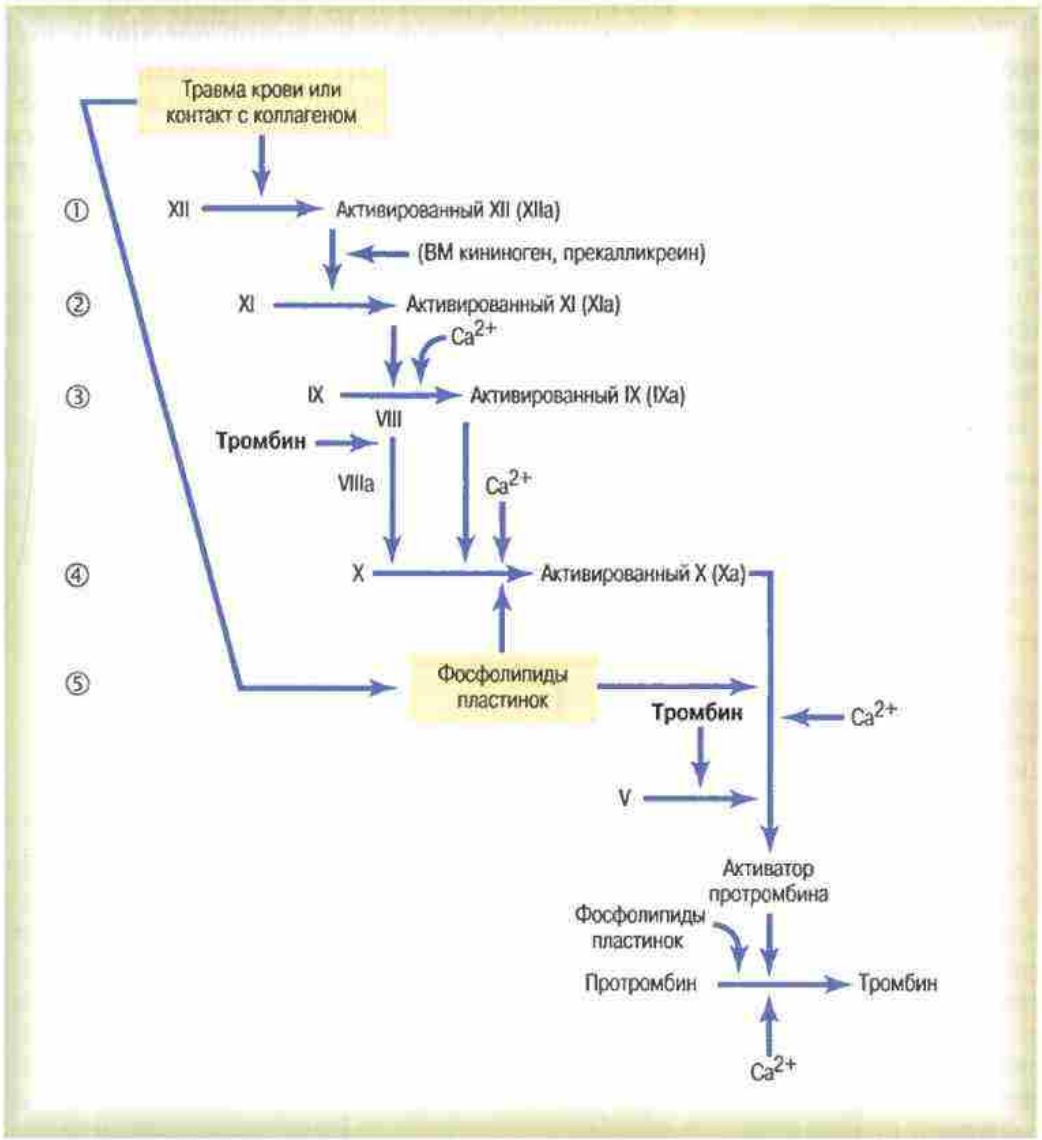


Рис. 36–4

Внутренний путь инициации свертывания крови

ствие: (1) травмой сосудистой стенки и прилежащих тканей; (2) травмой крови; (3) контактом крови с пораженными эндотелиальными клетками или с коллагеном и другими тканевыми элементами, расположенными снаружи кровеносного сосуда. В любом случае это ведет к формированию *активатора протромбина*, который затем вызывает превращение протромбина в тромбин и все последующие этапы свертывания.

Обычно считают, что активатор протромбина формируется двумя путями, постоянно взаимодействующими друг с другом: (1) *внешним путем*, который начинается с травмы сосудистой стенки и окружающих тканей; (2) *внутренним путем*, начинающимся в самой крови.

Как во внешнем, так и во внутреннем пути большую роль играют разные белки плазмы, называемые *факторами свертывания крови*. Большинство из них являются *неактивными* формами протеолитических ферментов. При активации этих ферментов их действие вызывает последовательную каскадную реакцию процесса свертывания.

Большинство свертывающих факторов, перечисленных в табл. 36–1, обозначают римскими цифрами. Для обозначения активированной формы каждого фактора к римской цифре прибавляют маленькую букву «а», например, фактор VIIIa означает активированную форму фактора VIII.

Внешний путь инициации свертывания

Внешний путь образования активатора протромбина начинается с травмирования сосудистой стенки или внесосудистых тканей, которые вступают в контакт с кровью. Это ведет к следующим процессам, показанным на рис. 36–3.

1. *Высвобождение тканевого фактора.* Травмированная ткань выделяет комплекс веществ, называемых *тканевым фактором*, или *тканевым тромбопластином.* Он состоит главным образом из *фосфолипидов* мембран тканевых клеток и *липопротеинового комплекса*, функционирующего в основном в качестве *протеолитического фермента.*
2. *Активация фактора X — роль фактора VII и тканевого фактора.* Липопротеиновый комплекс тканевого фактора соединяется со свертывающим фактором VII и в присутствии ионов кальция ферментативно действует на фактор X, переводя его в *активированный фактор X (Xa).*
3. *Влияние активированного фактора X (Xa) на формирование активатора протромбина — роль фактора V.* Активированный фактор X немедленно объединяется с тканевым фактором или с дополнительными фосфолипидами, выделяемыми из тромбоцитов, а также с фактором V, в результате формируется комплекс, называемый *активатором протромбина.* В течение нескольких секунд в присутствии ионов кальция этот комплекс расщепляет протромбин с формированием тромбина, и процесс свертывания продолжается. Сначала фактор V в комплексе активатора протромбина является неактивным, но сразу после начала формирования тромбина протеолитическое действие тромбина активирует фактор V. Этот фактор затем становится мощным дополнительным ускорителем активации протромбина. Таким образом, в окончательном комплексе активатора протромбина активированный фактор X является истинной протеазой, вызывающей расщепление протромбина с формированием тромбина. Активированный фактор V значительно ускоряет протеолитическую активность Xa, а фосфолипиды тромбоцитов действуют в качестве посредника, еще больше ускоряющего процесс. Обратите внимание на петлю *положительной обратной связи*, возникающей под влиянием тромбина через активацию фактора V, в результате весь процесс сразу после его начала постоянно ускоряется.

Внутренний путь инициации свертывания

Второй механизм инициации образования активатора протромбина и, следовательно, запуска свертывания *начинается с травмы самой крови или контакта крови с коллагеном* травмированной стенки кровеносного сосуда. Затем процесс продолжается через серию каскадных реакций, показанных на рис. 36–4.

1. *Травма крови вызывает:* (1) *активацию фактора XII* и (2) *выделение фосфолипидов тромбоцитов.* Травма крови или контакт крови с коллагеном сосудистой стенки изменяет два важных свертывающих фактора крови: фактора XII и тромбоцитов. При контакте фактора XII с коллагеном или с любой смачиваемой поверхностью, например со стеклом, изменяется молекулярная конфигурация этого фактора, что превращает его в протеолитический фермент, называемый *активированным фактором XII.* Одновременно происходит повреждение тромбоцитов в связи с их прикреплением к коллагену или смачиваемой поверхности (или повреждением их другим путем). Это ведет к высвобождению тромбоцитарных фосфолипидов, содержащих липопротеин, называемых *тромбоцитарным фактором 3*, который играет роль и в последующих реакциях свертывания.
2. *Активация фактора XI.* Активированный фактор XII ферментативно действует на фактор XI, активируя его, что является вторым этапом внутреннего пути. Эта реакция требу-

ет также участия *высокомолекулярного кининогена* и ускоряется прекалликреином.

3. *Активация фактора IX активированным фактором XI.* Активированный фактор XI затем ферментативно действует на фактор IX, активируя его.
4. *Активация фактора X — роль фактора VIII.* Активированный фактор IX, действуя совместно с активированным фактором VIII, тромбоцитарными фосфолипидами и фактором 3 травмированных тромбоцитов, активирует фактор X. Ясно, что при недостатке фактора VIII или тромбоцитов этот этап нарушается. У человека с классической *гемофилией* отсутствует именно фактор VIII, поэтому его называют *антигемофилическим фактором.* Недостаток тромбоцитов как факторов свертывания сопровождается геморрагической болезнью, называемой *тромбоцитопенией.*
5. *Влияние активированного фактора X на формирование активатора протромбина — роль фактора V.* Этот этап внутреннего пути аналогичен последнему этапу внешнего пути, т.е. активированный фактор X объединяется с фактором V и фосфолипидами тромбоцитов и тканей, формируя комплекс, называемый *активатором протромбина.* Активатор протромбина, в свою очередь, в течение нескольких секунд инициирует расщепление протромбина с формированием тромбина, приводя в действие финальную фазу процесса свертывания, изложенную ранее.

Роль ионов кальция в развитии внутреннего и внешнего путей

За исключением двух первых этапов внутреннего пути, для развития и ускорения реакций свертывания крови требуются ионы кальция. Следовательно, при отсутствии ионов кальция свертывание крови по любому пути не происходит.

В живом организме концентрация ионов кальция редко падает так низко, чтобы значительно влиять на кинетику свертывания крови. Но свертывание крови, извлеченной из организма, можно предупредить путем снижения концентрации ионов кальция ниже порогового для свертывания уровня либо путем их связывания с такими веществами, как *цитратный ион*, либо путем осаждения кальция с помощью, например, *иона оксалата.*

Взаимодействие между внешним и внутренним путями. Суммарная инициация свертывания крови

Схемы внутреннего и внешнего путей демонстрируют, что после повреждения кровеносного сосуда свертывание происходит двумя путями одновременно. Тканевой фактор запускает внешний путь, тогда как контакт фактора XII и тромбоцитов с коллагеном сосудистой стенки инициирует внутренний путь.

Главным различием между внешним и внутренним путями является скорость их развития. *Внешний путь* имеет взрывной характер; сразу после того, как он инициируется, скорость его развития вплоть до образования сгустка ограничивается только количеством тканевого фактора, высвобождаемого из травмированных тканей, и количеством факторов X, VII и V в крови. При серьезной тканевой травме свертывание происходит примерно в течение 15 сек. Внутренний путь осуществляется гораздо медленнее: сгусток обычно образуется в течение 1–6 мин.

Предупреждение свертывания крови в нормальной системе кровообращения. Внутрисосудистые антикоагулянты

Факторы эндотелиальной поверхности. Вероятно, наиболее важными факторами предупреждения свертывания в нормальной сосудистой системе являются: (1) *гладкая поверхность* эндотелиальных клеток, препятствующая контактной активации внутренней системы свертывания; (2) слой *гликокаликса* на эндотелии (гликокаликс — мукополисахариды, адсорбированные на поверхностях эндотелиальных клеток), который отталкивает свертывающие факторы и тромбоциты, предупреждая активацию свертывания; (3) связанный с эндотелиальной мембраной белок *тромбомодулин*, связывающий тромбин. Связывание тромбина с тромбомодулином замедляет процесс свертывания не только путем удаления тромбина, но и потому, что комплекс тромбомодулин–тромбин активирует плазменный белок — *протеин С*, который действует как антикоагулянт путем *инактивации* активированных факторов V и VIII.

Когда эндотелиальная стенка повреждается, исчезает ее гладкость, а также слой глигокаликса и тромбомодулина, что активирует и фактор XII, и тромбоциты, запуская внутренний путь свертывания. Если фактор XII и тромбоциты вступают в контакт с субэпителиальным коллагеном, активация становится еще более мощной.

Антитромбиновое действие фибрина и антитромбин III. К наиболее важным *антикоагулянтам* крови относят те, которые удаляют тромбин из крови. Самыми мощными из них являются: (1) *волокна фибрина*, формирующиеся во время свертывания; (2) альфа-глобулин, называемый *антитромбином III*, или *антитромбин-гепариновым кофактором.*

При формировании сгустка около 85–90% тромбина, образованного из протромбина, адсорбируется фибриновыми волокнами по мере их образования. Это помогает предупредить

распространение тромбина на остальную кровь и, следовательно, предупреждает чрезмерное распространение тромба.

Тромбин, не поглощенный волокнами фибрина, вскоре объединяется с антитромбином III, который дополнительно блокирует эффект тромбина, связанного с фибрином, а также инактивирует сам тромбин в течение следующих 12–20 мин.

Гепарин. Гепарин — другой мощный антикоагулянт, но в норме его концентрация в крови низкая, поэтому только при особых физиологических условиях гепарин оказывает значительное противосвертывающее действие. Однако в гораздо более высоких концентрациях его широко используют в медицинской практике в качестве фармакологического агента для предупреждения внутрисосудистого свертывания.

Молекула гепарина представляет собой сильно отрицательно заряженный конъюгированный полисахарид. Сам по себе он практически не имеет антикоагулянтных свойств, но при его объединении с антитромбином III эффективность антитромбина III в отношении удаления тромбина возрастает в сотни и тысячи раз. Следовательно, в присутствии избытка гепарина удаление антитромбином свободного тромбина из циркулирующей крови происходит практически мгновенно.

Комплекс гепарина с антитромбином III, кроме тромбина, удаляет некоторые другие активированные факторы, еще больше усиливая эффективность антикоагуляции. К этим другим факторам относятся активированные факторы XII, XI, X и IX.

Гепарин синтезируется многими клетками организма, но особенно большое его количество выделяют базофильные *тучные клетки*, расположенные в соединительной ткани, окружающей все капилляры. Эти клетки постоянно секретируют небольшое количество гепарина, который диффундирует в систему кровообращения. *Базофилы крови*, функционально почти идентичные тучным клеткам, выделяют небольшое количество гепарина в плазму.

Тучные клетки в изобилии представлены в тканях, окружающих капилляры легких, и в меньшей степени — капилляры печени. Легко понять, почему в этих областях должно быть много гепарина, поскольку в капилляры легких и печени попадают много эмболических сгустков, формируемых в медленно текущей венозной крови: достаточное количество гепарина предупреждает дальнейший рост этих сгустков.

Лизис кровяных сгустков. Плазмин

Белки плазмы содержат эуглобулин, называемый *плазминогеном* (или *профибринолизином*), который при активации становится *плазмином* (или *фибринолизином*). Плазмин является протеолитическим ферментом, похожим на трипсин (наиболее важный протеолитический фермент пищеварительного секрета поджелудочной железы). Плазмин переваривает волокна фибрина и некоторые другие белковые коагулянты, например фибриноген, фактор V, фактор VIII, протромбин и фактор XII. Следовательно, всякий раз, когда формируется плазмин, он может вызывать растворение сгустка путем разрушения многих свертывающих факторов, иногда приводя даже к гипокоагуляции (сниженной свертываемости) крови.

Активация плазминогена с формированием плазмина и лизис сгустков. Когда сгусток сформирован, большое количество плазминогена захватывается в тромб наряду с другими белками плазмы. Плазминоген не превращается в плазмин и не вызывает лизис тромба, пока не активируется. Поврежденные ткани и сосудистый эндотелий очень медленно выделяют мощный фактор, называемый *тканевым активатором плазминогена*, который через несколько дней после того, как сформированный сгусток прекратит кровотечение, превращает плазминоген в плазмин, удаляющий оставшуюся ненужную часть сгустка. Фактически многие небольшие кровеносные сосуды, в которых кровоток блокирован сгустками, вновь открываются с помощью этого механизма. Таким образом, особенно важной функцией системы плазмина является удаление мельчайших тромбов из миллионов мелких периферических сосудов, которые были бы блокированы в случае отсутствия способа их очищения от сгустков.

Условия, вызывающие повышенную кровоточивость у человека

Чрезмерная кровоточивость может возникать в результате дефицита любого из факторов свертывания крови. Обсудим три особые и хорошо изученные нарушения свертывания крови: (1) дефицит витамина K; (2) гемофилию; (3) тромбоцитопению (недостаток тромбоцитов).

Снижение количества протромбина, факторов VII, IX и X, связанных с дефицитом витамина K

За небольшим исключением почти все факторы свертывания крови синтезируются печенью. Следовательно, болезни печени, например *гепатит*, *цирроз* и *острая желтая атрофия*, могут иногда угнетать функцию свертывающей систе-

мы так значительно, что у больного развивается сильная склонность к кровотечениям.

Другой причиной угнетения синтеза факторов свертывания в печени может быть дефицит витамина К. Этот витамин необходим для синтеза пяти важных факторов свертывания: *протромбина, факторов VII, IX, X* и *протеина С*. Возникающая при отсутствии витамина К недостаточность этих факторов свертывания крови может вести к тяжелой кровоточивости.

Витамин К постоянно синтезируется в кишечном тракте бактериями, поэтому у здорового человека недостаточность этого витамина редко бывает из-за его отсутствия в пище (за исключением новорожденных до установления у них кишечной бактериальной флоры). Однако при заболеваниях желудочно-кишечного тракта недостаточность витамина К может развиваться в результате нарушения всасывания жиров, поскольку как любой жирорастворимый витамин он всасывается в кровь вместе с жирами.

Одной из наиболее распространенных причин дефицита витамина К является недостаточность секреции желчи в желудочно-кишечный тракт (что случается в результате закупорки желчных протоков или из-за болезни печени). Недостаток желчи нарушает адекватное переваривание и всасывание жиров и, следовательно, снижает также всасывание витамина К. Таким образом, при заболеваниях печени часто падает продукция протромбина и некоторых других свертывающих факторов как из-за слабого всасывания витамина К, так и в результате поражения печеночных клеток. В связи с этим витамин К вводится всем хирургическим больным с поражением печени или с закупоркой желчных протоков перед операцией. Обычно если витамин К назначается такому больному за 4–8 ч до операции и клетки паренхимы печени, по крайней мере, 30 мин функционируют нормально, будет синтезироваться достаточное количество свертывающих факторов для предупреждения избыточной кровоточивости во время операции.

Гемофилия

Гемофилия является геморрагическим заболеванием, которое встречается почти исключительно у мужчин. В 85% случаев оно связано с *аномалией или дефицитом фактора VIII*; данный тип гемофилии называют *гемофилией А*, или *классической гемофилией*. Эта болезнь поражает примерно 1 из 10000 мужчин в США. У 15% больных гемофилией склонность к кровотечениям вызывает дефицит фактора IX. Оба эти фактора передаются генетически женской хромосомой. В связи с этим у женщин практически не бывает гемофилии, поскольку, по крайней мере, одна из Х-хромосом имеет соответствующие гены. Если одна из Х-хромосом женщины дефектна, она считается *носителем гемофилии* и передает болезнь половине ее мужских потомков и состояние носительства половине ее женских потомков.

Кровоточивость при гемофилии может быть выражена в разной степени в зависимости от характера генетической неполноценности. Нарушение свертывания обычно выявляется лишь после травмы, но у некоторых больных травма, необходимая для вызова сильного и длительного кровотечения, может быть столь незначительной, что ее трудно заметить. Например, после удаления зуба кровотечение часто может продолжаться в течение нескольких дней.

Фактор VIII имеет два активных компонента: большой компонент с молекулярной массой в миллионы и малый компонент с молекулярной массой около 230000. Малый компонент является наиболее важным для внутреннего пути свертывания, и именно недостаток этой части фактора VIII вызывает классическую гемофилию. Другая геморрагическая болезнь, называемая болезнью Виллебранда и имеющая некоторые характерные особенности, возникает в связи с потерей крупного компонента.

Когда у человека с классической гемофилией возникает сильное длительное кровотечение, практически единственно эффективным лечением является инъекция очищенного фактора VIII. Стоимость его очень высока, а доступность — ограничена, поскольку этот фактор получают только из человеческой крови и в чрезвычайно малых количествах.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения означает очень низкое количество кровяных пластинок в циркулирующей крови. Как и больные гемофилией, люди с тромбоцитопенией склонны к кровоточивости, однако в этом случае кровь обычно течет из многих мелких венул и капилляров, а не из более крупных сосудов, как при гемофилии. В результате во всех тканях тела появляются мелкие точечные кровоизлияния. На коже такого больного видны многочисленные мелкие пурпурные точки, в связи с чем болезнь называют *тромбоцитопенической пурпурой*. Как указывалось ранее, тромбоциты особенно важны для восстановления мельчайших разрывов капилляров и других мелких сосудов.

Обычно кровоточивости нет до тех пор, пока количество тромбоцитов не упадет ниже 50000/мкл (при норме 150000–300000). Уровни ниже 10000/мкл часто являются летальными.

Даже без специального подсчета тромбоцитов иногда можно предположить наличие тромбоцитопении, если у человека не происходит ретракции сгустка, поскольку, как отмечалось ра-

нее, ретракция в норме зависит от выделения многочисленных факторов коагуляции из большого числа тромбоцитов, захваченных в фибринную сеть тромба.

Люди с тромбоцитопенией в основном имеют так называемую *идиопатическую тромбоцитопению*, т.е. неизвестного происхождения. В настоящее время известно, что у большинства из этих людей по неизвестным причинам формируются специфические антитела, которые реагируют с тромбоцитами, разрушая их. Для прекращения кровоточивости на 1–4 сут у больных с тромбоцитопенией обычно эффективны *переливания свежей цельной крови* с высоким содержанием тромбоцитов. Кроме того, часто бывает полезным удаление селезенки (*спленэктомия*), иногда приводящее к практически полному излечению, поскольку селезенка в норме удаляет большое число тромбоцитов из крови.

Тромбоэмболические состояния у человека

Тромбы и эмболы. Патологический сгусток крови, образовавшийся в кровеносном сосуде, называют *тромбом*. Как только сгусток сформировался, проходящий через него непрерывный кровоток сразу отрывает сгусток от места прикрепления и заставляет его течь с кровью; такие свободно плывущие сгустки известны как *эмболы*. Эмболы, исходящие из крупных артерий или из левой половины сердца, могут течь на периферию и закупоривать артерии или артериолы мозга, почек или других органов. Эмболы, исходящие из венозной системы или правой половины сердца, обычно попадают в легкие, вызывая эмболию легочных артерий.

Причина тромбоэмболических состояний. Обычно развитию тромбоэмболических состояний у человека способствуют два условия: (1) любая *поврежденная, потерявшая «гладкость» эндотелиальная поверхность сосуда* инициирует процесс свертывания, например при атеросклерозе, инфекционном поражении или травме; (2) *замедление кровотока* через кровеносные сосуды часто ведет к образованию сгустков, поскольку в таких местах всегда формируется небольшое количество тромбина и других прокоагулянтов.

Использование тканевого активатора плазминогена в лечении внутрисосудистых тромбов. В настоящее время существует созданный методом генной инженерии тканевой активатор плазминогена. Если ТАП через катетер доставляется непосредственно в затромбированную область, происходит эффективная активация плазминогена с переходом его в плазмин, который, в свою очередь, растворяет внутрисосудистые сгустки. Например, использование ТАП в течение первого часа после окклюзии тромбом коронарной артерии часто может спасти сердце от тяжелого поражения.

Тромбоз бедренной вены и массивная эмболия легочной артерии

Известно, что при наличии длительного, в течение многих часов затруднения кровотока в любом сосуде тела практически всегда происходит свертывание. В связи с этим у неподвижных, прикованных к постели больных, особенно при подкладывании подушек им под колени, что обычно принято в такой ситуации, часто возникает внутрисосудистое свертывание из-за длительного застоя крови в венах ног. Тромб растет главным образом в направлении медленно движущейся венозной крови, иногда вытягиваясь во всю длину вен ног и нижней полой вены. Примерно в 1 случае из 10 большая часть тромба отделяется от места прикрепления к сосудистой стенке и течет свободно с венозной кровью через правую половину сердца в легочные артерии, вызывая их массивную блокаду, которую называют *массивной эмболией легочных артерий*. Если тромб достаточно большой, чтобы закупорить обе легочные артерии одновременно, смерть наступает немедленно. При блокаде только одной легочной артерии смерть может наступить не сразу, а лишь через несколько часов или дней из-за дальнейшего роста тромба в пределах легочных сосу-

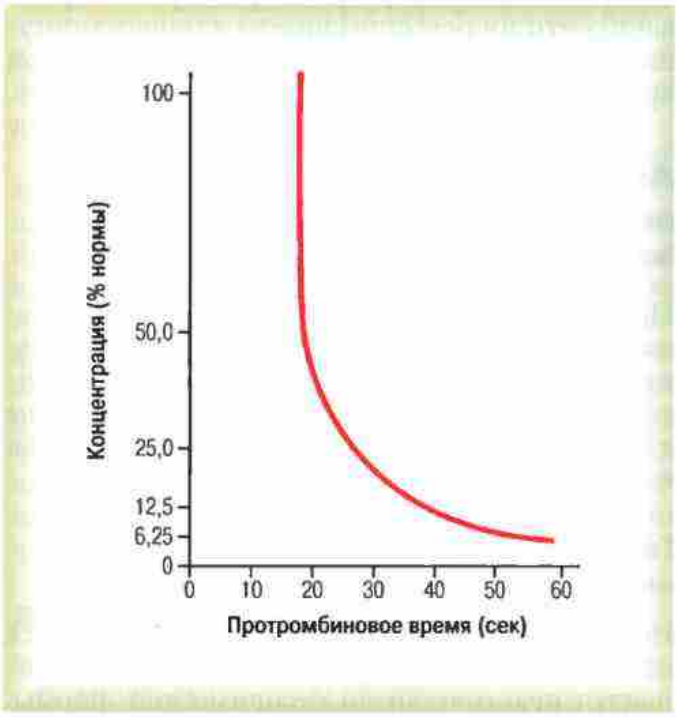


Рис. 36–5

Отношение между концентрацией протромбина в крови и протромбиновым временем

дов. В этом случае терапия с помощью ТАП может спасти больного.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Иногда механизм свертывания активируется в широко распространенных областях системы кровообращения, вызывая состояние, называемое *диссеминированным внутрисосудистым свертыванием*. Это часто случается при наличии в организме значительного числа травмированных или погибающих тканей, выделяющих большое количество тканевого фактора в кровь. Обычно сгустки — мелкие, но множественные, они закупоривают многие мелкие кровеносные сосуды. Особенно часто это состояние развивается у больных с широко распространенным сепсисом, при котором циркулирующие в крови бактерии или бактериальные токсины, особенно *эндотоксины*, активируют механизмы свертывания. Закупорка мелких сосудов значительно затрудняет доставку кислорода и других питательных веществ к тканям, что ведет к циркуляторному шоку или усугубляет его. Отчасти именно поэтому *септицемический шок* смертелен не менее чем для 85% больных.

Специфическим эффектом диссеминированного внутрисосудистого свертывания является возможное развитие кровоточивости у такого больного. Это связано с удалением из крови при широко распространенном формировании сгустков такого количества факторов свертывания, что их остается слишком мало для осуществления нормального гемостаза остальной крови.

Антикоагулянты для клинического использования

При некоторых тромбоэмболических состояниях желательно задержать процесс свертывания. Для этой цели созданы разнообразные антикоагулянты. К наиболее часто используемым в клинике антикоагулянтам относятся *гепарин* и *кумарины*.

Гепарин как вводимый внутривенно антикоагулянт

Используемый в клинике гепарин извлекается из некоторых тканей разных животных и очищается практически до беспримесной формы. Введение относительно небольших количеств (примерно 0,5–1,0 мг на 1 кг массы тела) увеличивает время свертывания крови от нормальных 6 мин до 30 мин или более. Более того, это изменение времени свертывания происходит мгновенно, немедленно предупреждая или замедляя дальнейшее развитие тромбоэмболического состояния.

Действие гепарина длится примерно 1,5–4 ч. Введенный гепарин разрушается ферментом крови, называемым *гепариназой*.

Кумарины как антикоагулянты

Когда больной принимает кумарины, например *варфарин*, плазменные уровни протромбина и факторов VII, IX и X, формируемых печенью, начинают падать, свидетельствуя, что варфарин имеет мощное действие, подавляющее синтез этих соединений печенью. Варфарин вызывает этот эффект, конкурируя с витамином К за реактивные участки в ферментативных процессах при формировании протромбина и других трех факторов свертывания, блокируя действие витамина К.

После введения эффективной дозы варфарина свертывающая активность крови снижается примерно до 50% нормы через 12 ч и примерно до 20% нормы — через 24 ч. Другими словами, процесс свертывания не блокируется немедленно, поскольку прежде должен произойти естественный расход уже присутствующих в плазме протромбина и других факторов свертывания, на которые действует варфарин. Нормальное свертывание обычно восстанавливается через 1–3 сут после прекращения лечения кумаринами.

Предупреждение свертывания крови, находящейся вне тела

Извлеченная из тела и хранящаяся в стеклянной пробирке кровь в норме свертывается примерно через 6 мин; кровь, собираемая в *силиконовые контейнеры*, часто не свертывается в течение 1 ч или более. Причина такой задержки заключается в том, что обработка поверхностей контейнеров силиконом предупреждает контактную активацию тромбоцитов и фактора XII — двух главных факторов, запускающих внутренний механизм свертывания. И наоборот, необработанные стеклянные сосуды способствуют контактной активации тромбоцитов и фактора XII с последующим быстрым развитием сгустков.

Свертывание крови и вне и внутри тела можно предупредить с помощью *гепарина*. Особенно часто гепарин используют при хирургических операциях с применением аппаратов искусственного кровообращения или «искусственная почка», где кровь должна неоднократно проходить через аппарат и затем возвращаться к человеку.

Различные вещества, *снижающие концентрацию ионов кальция* в крови, также можно ис-

пользовать для предупреждения свертывания крови, находящейся *вне* тела. Например, смешивание образца крови с незначительным количеством растворимого соединения *оксалата* вызывает осаждение оксалата кальция из плазмы, настолько снижая уровень ионов кальция, что свертывание крови блокируется.

Любое вещество, связывающие ионы кальция крови, будет предупреждать коагуляцию. Для этого особенно ценным является примешивание к крови отрицательно заряженных *ионов цитрата*, обычно в форме *натриевой, аммониевой* или *калиевой соли лимонной кислоты*. Ион цитрата объединяется с кальцием крови, образуя соединение неионизированного кальция, что предупреждает свертывание в связи с потерей ионов кальция. Цитратные антикоагулянты имеют важное преимущество перед оксалатными антикоагулянтами, поскольку оксалат токсичен для тела, тогда как умеренные количества цитрата можно вводить внутривенно. После введения ион цитрата удаляется из крови печенью в течение нескольких минут и превращается в глюкозу или непосредственно используется как энергетический материал в процессах метаболизма. Следовательно, 500 мл крови, свертываемость которой была заблокирована цитратом, обычно можно вливать реципиенту в течение нескольких минут без нежелательных последствий. Но если печень повреждена или большое количество цитратной крови или плазмы вводится слишком быстро (в течение долей минуты), ион цитрата не удаляется достаточно быстро и значительно снижает уровень ионов кальция в крови, что может привести к тетании и смерти от судорог.

Способы оценки состояния свертывания крови

Время кровотечения

При порезе кончика пальца или мочки уха остро заточенным скальпелем кровотечение обычно продолжается в течение 1–6 мин. Время в основном зависит от глубины раны и степени гиперемии пальца или мочки уха во время тестирования. Недостаток любого из нескольких факторов свертывания может увеличить время кровотечения, но особенно это время удлиняется при недостатке тромбоцитов.

Время свертывания

Для определения времени свертывания крови разработано много методов. Вот наиболее широко используемый способ. Кровь собирают в химически чистую стеклянную пробирку, затем эту пробирку наклоняют назад и вперед с промежутками примерно в 30 сек до тех пор, пока кровь не свернется. При определении этим способом нормальное время свертывания составляет 6–10 мин. Для более точного определения времени свертывания были разработаны методы, при которых используют множество пробирок.

К сожалению, время свертывания широко варьирует в зависимости от метода его измерения, поэтому данный показатель во многих клиниках больше не используют. Вместо этого измеряют концентрацию самих свертывающих факторов с помощью сложных химических методов.

Протромбиновое время

Протромбиновое время является показателем концентрации протромбина в крови. На рис. 36–5 показано отношение между концентрацией протромбина и протромбиновым временем, которое определяют следующим способом.

К крови, взятой у больного, немедленно добавляют оксалат, поэтому протромбин не может превратиться в тромбин. Затем большой избыток ионов кальция и тканевого фактора быстро смешивают с оксалатной кровью. Избыток кальция нейтрализует эффект оксалата, а тканевой фактор активирует реакцию превращения протромбина в тромбин через внешний путь свертывания. Время, необходимое для осуществления свертывания, известно как *протромбиновое время. Укорочение этого времени* связано в основном с концентрацией протромбина. Нормальное протромбиновое время равно примерно 12 сек. В каждой лаборатории для используемого метода строится кривая, связывающая концентрацию протромбина с протромбиновым временем, подобная кривой, представленной на рис. 36–5. По ней можно определять количество протромбина в крови.

Тесты, подобные методу определения протромбинового времени, разработаны для определения количества других факторов свертывания крови. В каждом из этих тестов к оксалатной крови сразу добавляют избыток ионов кальция и всех других факторов, *кроме тестируемого фактора*. Затем определяют время, необходимое для свертывания (так же, как это делают при определении протромбинового времени). При недостатке тестируемого фактора время свертывания удлиняется. Это время можно потом использовать для количественного выражения концентрации фактора.

Литература

Brass L.F. Thrombin and platelet activation. Chest 124 (3 Suppl):18S, 2003.

Caprini J.A., Glase C.J., Anderson C.B., Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. Circulation 109 (12 Suppl 1):I4, 2004.

Dorsam R.T., Kunapuli S.P. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. J Clin Invest 113:340, 2004.

Fisher M., Brott T.G. Emerging therapies for acute ischemic stroke: new therapies on trial. Stroke 34:359, 2003.

Geddis A.E., Kaushansky K. Inherited thrombocytopenias: toward a molecular understanding of disorders of platelet production. Curr Opin Pediatr 16:15, 2004.

Kahn S.R., Ginsberg J.S. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med 164:17, 2004.

Koreth R., Weinert C., Weisdorf D.J., Key N.S. Measurement of bleeding severity: a critical review. Transfusion 44:605, 2004.

Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol 124:567, 2004.

Lindsberg P.J., Kaste M. Thrombolysis for acute stroke. Curr Opin Neurol 16:73, 2003.

Moake J.L. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med 347:589, 2002.

Roberts H.R., Monroe D.M., Escobar M.A. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. Anesthesiology 100:722, 2004.

Saenko E.L., Ananyeva N.M., Shima M. et al. The future of recombinant coagulation factors. J Thromb Haemost 1:922, 2003.

Solum N.O. Procoagulant expression in platelets and defects leading to clinical disorders. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19:2841, 1999.

Toh C.H., Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. BMJ 327:974, 2003.

Tsai H.M. Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Am Soc Nephrol 14:1072, 2003.

Tsai H.M. Platelet activation and the formation of the platelet plug: deficiency of ADAMTS13 causes thrombotic thrombocytopenic purpura. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:388, 2003.

VandenDriessche T., Collen D., Chuah M.K. Gene therapy for the hemophilias. J Thromb Haemost 1:1550, 2003.

Vesely S.K., Perdue J.J., Rizvi M.A. et al. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. Ann Intern Med 140:112, 2004.

White R.H., Ginsberg J.S. Low-molecular-weight heparins: are they all the same? Br J Haematol 121:12, 2003.

Дыхание

37. Легочная вентиляция

38. Легочное кровообращение, отек легких, плевральная жидкость

39. Физические основы газообмена. Диффузия кислорода и двуокиси углерода через дыхательную мембрану

40. Транспорт кислорода и двуокиси углерода кровью и тканевыми жидкостями

41. Регуляция дыхания

42. Дыхательная недостаточность. Патофизиология, диагностика, оксигенотерапия

Легочная вентиляция

Задачей дыхания является снабжение тканей кислородом и удаление углекислого газа (двуокиси углерода) из организма. Направленный на выполнение этих целей процесс дыхания можно разделить на четыре главные функции: (1) *легочная вентиляция*, т.е. поступление атмосферного воздуха в альвеолы легких и выведение его из альвеол обратно в атмосферу; (2) *диффузионный обмен кислорода и углекислого газа* между *альвеолами и кровью*; (3) *транспорт кислорода и углекислого газа кровью и жидкостями организма* в клетки тканей и из них; (4) *регуляция вентиляции* и других процессов дыхания. В этой главе обсуждается легочная вентиляция, а в последующих пяти главах — остальные функции дыхания и физиология некоторых отклонений в процессе дыхания.

Механика легочной вентиляции

Мышцы, участвующие в расширении и сжатии легких

Расширять и сжимать легкие можно двумя способами: (1) движением диафрагмы вниз и вверх, что удлиняет или укорачивает грудную клетку, соответственно; (2) поднятием и опусканием ребер, что увеличивает или сокращает переднезадний диаметр грудной клетки, соответственно. Эти два способа показаны на рис. 37–1.

Нормальное спокойное дыхание совершается почти полностью первым способом, т.е. движением диафрагмы. Во время вдоха сокращение диафрагмы тянет за собой вниз нижние поверхности легких. Во время выдоха диафрагма просто расслабляется и *эластическая тяга* легких, стенки грудной клетки и органов грудной клетки сдавливает легкие и выдавливает воздух. Однако при форсированном дыхании эластическая тяга оказывается недостаточно мощной для поддержания необходимого при этом быстрого выдоха, и дополнительная мощность создается в основном сокращением *мышц стенки живота*, что перемещает содержимое брюшной полости вверх к диафрагме и сдавливает легкие.

Второй способ расширения легких — поднятие ребер грудной клетки. Это расширяет легкие, т.к. в обычном состоянии покоя ребра наклонены вниз, как видно на левой стороне рис. 37–1, что позволяет грудине уйти назад ближе к позвоночнику. При поднятии ребра грудной клетки устанавливаются почти горизонтально, грудина также движется вперед, удаляясь от позвоночника, что увеличивает переднезадний размер грудной клетки во время вдоха примерно на 20% по сравнению с таковым во время выдоха, поэтому все мышцы, поднимающие грудную клетку, считают мышцами вдоха и все мышцы, опускающие грудную клетку, считают мышцами выдоха. Наиболее важными мышцами, поднимающими грудную клетку, являются *наружные межреберные мышцы*. Им помогают: (1) *грудино-ключично-сосцевидные мышцы*, которые поднимают грудину; (2) *передние зубчатые мышцы*, которые поднимают большинство ребер; (3) *лестничные мышцы*, которые поднимают первые два ребра.

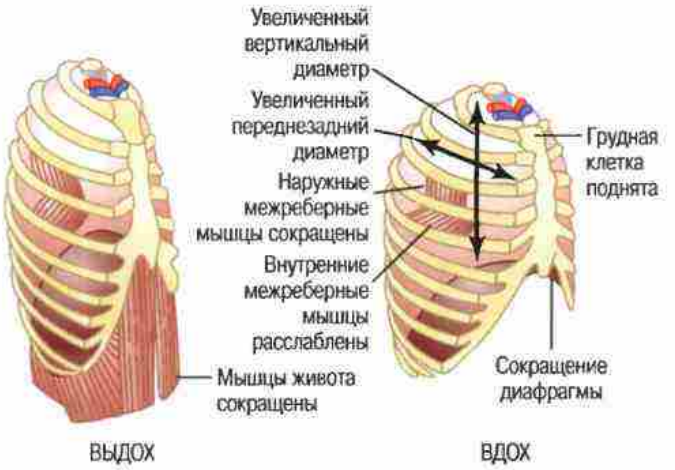


Рис. 37–1

Сужение и расширение грудной клетки во время выдоха и вдоха, показывающее сокращение диафрагмы, функцию межреберных мышц, поднятие и опускание грудной клетки

Среди мышц, тянущих грудную клетку вниз, основными являются: (1) *прямые мышцы живота*, которые мощно подтягивают нижние ребра вниз и одновременно вместе с другими мышцами живота придавливают содержимое брюшной полости вверх к диафрагме; (2) *внутренние межреберные мышцы*.

На рис. 37–1 показан также механизм участия наружных и внутренних межреберных мышц во вдохе и выдохе. Слева: во время выдоха ребра направлены вниз, наружные межреберные мышцы растянуты вперед и вниз. При сокращении они подтягивают верхние ребра вперед по отношению к нижним ребрам, что вызывает поднятие ребер и вдох. Внутренние межреберные мышцы действуют, как мышцы выдоха, т.к. они прикреплены к ребрам в обратном направлении и их сокращение вызывает противоположно направленное движение грудной клетки.

Движение воздуха в легкие и из них и давления, вызывающие движение воздуха

Легкие являются эластической структурой, которая при отсутствии силы, поддерживающей ее в растянутом состоянии, спадается как воздушный шар и выдавливает весь содержащийся в ней воздух через трахею. При этом не существует никаких соединяющих легкие и стенки грудной клетки структур, кроме тех, которые прикрепляют их ворота к средостению. Таким образом, легкие «плавают» в грудной полости, окруженные тонким слоем *плевральной жидкости*, которая облегчает их движение в полости. Постоянное всасывание излишка жидкости в лимфатические каналы создает слабое присасывание висцеральной поверхности плеврального листка легких к париетальному листку плевры

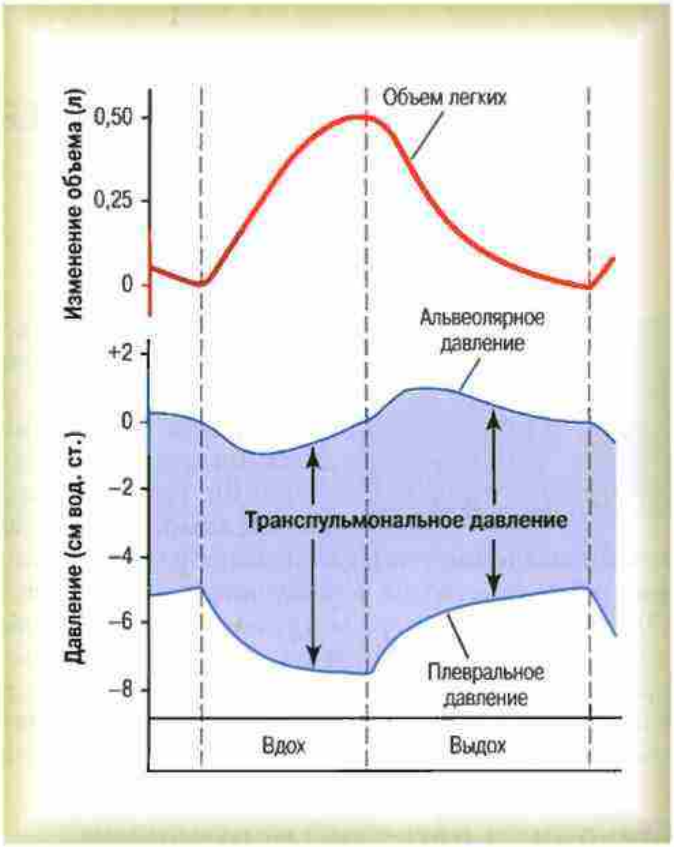


Рис. 37–2

Колебания величин легочного объема, альвеолярного давления, плеврального давления и транспульмонального давления во время нормального дыхания

стенки грудной полости, поэтому легкие как бы прилипают к грудной стенке и при ее расширении и сужении могут свободно скользить по ее внутренней поверхности.

Плевральное давление и его изменения во время дыхания

Плевральное давление — это давление жидкости в узкой щели между легочным и париетальным листками плевры. Ранее было сказано, что в норме существует слабое присасывание листков плевры друг к другу, т.е. давление является слабо *отрицательным*. В начале вдоха нормальное плевральное давление составляет около −5 см вод. ст., при таком давлении легкие остаются открытыми в покое. При нормальном вдохе расширение грудной клетки тянет за собой и легкие, и развивается несколько большее отрицательное давление — около −7,5 см вод. ст.

На рис. 37–2 показаны эти соотношения между внутриплевральным давлением и изменениями легочного объема. На нижней кривой видно, что при вдохе отрицательное давление внутри плевральной полости увеличивается от −5 до −7,5 см вод. ст., а на верхней кривой видно увеличение объема легких на 0,5 л. Во время выдоха события развиваются в обратном направлении.

Альвеолярное давление

Давление воздуха внутри альвеол называют *альвеолярным давлением.* При открытой гортани и отсутствии движения воздуха к легким или от них давление во всех частях дыхательных путей вплоть до альвеол одинаково и равняется атмосферному давлению, которое считается нулевым уровнем давления в дыхательных путях, т.е. равным 0 см вод. ст.

Во время вдоха воздух начинает входить в альвеолы только после того, как давление в альвеолах становится несколько ниже атмосферного давления (ниже нуля). На второй кривой (альвеолярное давление) на рис. 37–2 видно, что во время нормального вдоха альвеолярное давление снижается примерно до −1 см вод. ст. Этого небольшого отрицательного давления достаточно для того, чтобы в легкие во время спокойного вдоха за 2 сек вошло 0,5 л воздуха.

Во время выдоха происходит сдвиг давления в другую сторону: альвеолярное давление повышается примерно до +1 см вод. ст., при этом за 2–3 сек выдоха из легких выходит 0,5 л воздуха.

Транспульмональное давление. Обратите внимание на разницу между альвеолярным и внутриплевральным давлением на рис. 37–2. Эту разницу называют *транспульмональным давлением.* Она представляет собой разницу между давлением внутри альвеол и давлением на внешней поверхности легких. Транспульмональное давление является мерой эластических сил в легких, стремящихся к уменьшению объема легких в любой фазе дыхания. Это давление называют *давлением коллапса.*

Растяжимость легких

Величину растяжения легких в ответ на каждую единицу увеличения транспульмонального давления (если для достижения равновесия имеется достаточно времени) называют *растяжимостью легких.* У здорового взрослого человека общая растяжимость обоих легких составляет примерно 200 мл воздуха на 1 см вод. ст. трансмурального давления. Таким образом, каждый раз, когда транспульмональное давление увеличивается на 1 см вод. ст., через 10–20 сек объем легких увеличивается на 200 мл.

Диаграмма растяжимости легких. На рис. 37–3 показана диаграмма соотношения изменений объема легких и изменений транспульмонального давления. Обратите внимание, что эти соотношения во время вдоха отличаются от таковых во время выдоха. Каждая кривая регистрируется при изменении транспульмонального давления на небольшую величину после установления объема легких на постоянном уровне. Эти две кривые называют, соответственно, *кривой инспираторной растяжимости* и *кривой экспираторной растяжимости,* а всю диаграмму — *диаграммой растяжимости легких.*

Характер кривой растяжимости определяется главным образом эластическими свойствами легких. Эластические свойства можно разделить на две группы: (1) *эластические силы самой ле-*

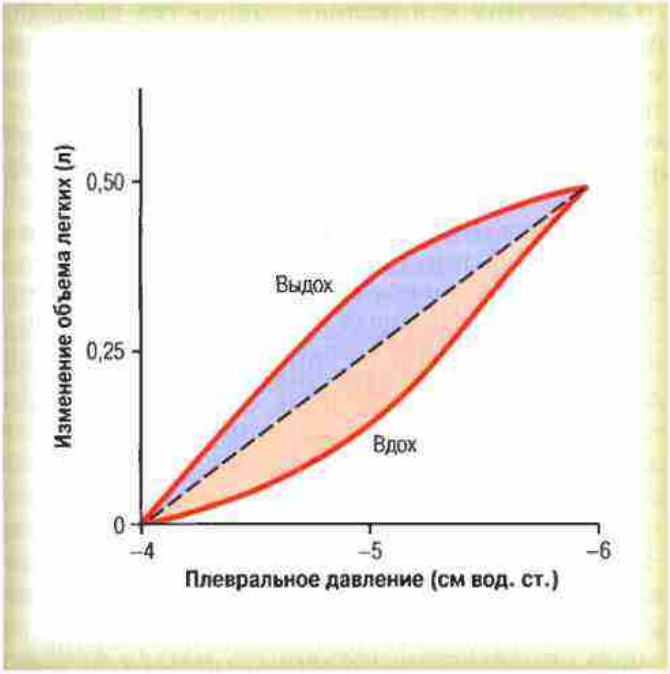


Рис. 37–3

Диаграмма растяжимости легких у здорового человека. На диаграмме показана растяжимость интактного легкого

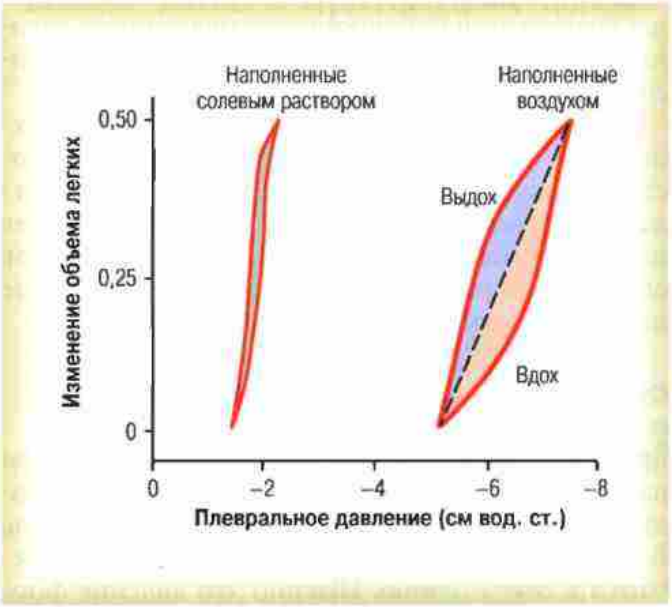


Рис. 37–4

Сравнение диаграмм растяжимости легких, наполненных солевым раствором, и легких, наполненных воздухом в случае, когда альвеолярное давление равно атмосферному (0 см вод. ст.), а плевральное давление меняется

гочной ткани; (2) *эластические силы, вызванные поверхностным натяжением слоя жидкости на внутренней поверхности стенок альвеол* и других дыхательных путей легких.

Эластическая тяга легочной ткани определяется главным образом волокнами *эластина* и *коллагена*, вплетенными в паренхиму легких. В спавшихся легких эти волокна находятся в эластически сокращенном и скрученном состоянии, но когда легкие расширяются, они растягиваются и расправляются, при этом удлиняются и развивают все бóльшую эластическую тягу.

Вызванные поверхностным натяжением эластические силы являются намного более сложными. Значение поверхностного натяжения показано на рис. 37–4, где сравниваются диаграммы растяжимости легких в случаях наполнения их солевым раствором и воздухом. При наполнении легких воздухом в альвеолах существует поверхность раздела между альвеолярной жидкостью и воздухом. В случае наполнения легких солевым раствором такой поверхности нет и поэтому отсутствует влияние поверхностного натяжения — в наполненных солевым раствором легких действуют только эластические силы ткани.

Для растяжения наполненных воздухом легких потребуются трансплевральные давления, примерно в 3 раза превышающие необходимые для расширения наполненных солевым раствором легких. Можно сделать вывод, что *величина тканевых эластических сил, обусловливающих спадение наполненных воздухом легких, составляет только около 1/3 всей эластичности легких, в то время как поверхностное натяжение на границе слоев жидкости и воздуха в альвеолах создает оставшиеся 2/3.*

Эластические силы, обусловленные поверхностным натяжением на границе слоев жидкости и воздуха, значительно увеличиваются, когда в альвеолярной жидкости *отсутствует* определенное вещество — *сурфактант*. Теперь обсудим действия этого вещества и его влияние на силы поверхностного натяжения.

Сурфактант, поверхностное натяжение и спадение альвеол

Принцип поверхностного натяжения. Молекулы воды на поверхности водной среды, граничащей с воздухом, имеют между собой особо прочную связь. В результате такая поверхность воды всегда стремится к сокращению. Именно это явление формирует дождевые капли: в них образуется плотная стягивающая мембрана из молекул воды по всей поверхности дождевой капли. Посмотрим на эту закономерность с обратной стороны и постараемся понять, что происходит на внутренних поверхностях альвеол. Здесь поверхность жидкости также стремится к сокращению. Появляется стремление к выжиманию воздуха из альвеол к бронхам, в результате альвеолы начинают спадаться, и в легких образуется эластическая сила сокращения, которую называют *эластической силой поверхностного натяжения.*

Сурфактант и его влияние на поверхностное натяжение. Сурфактант — это *поверхностно активное вещество*, которое значительно уменьшает поверхностное натяжение воды. Оно секретируется специальными сурфактант-секретирующими эпителиальными клетками, которые составляют около 10% площади поверхности альвеол. Эти клетки называют *альвеолярными эпителиальными клетками второго типа.* Они являются гранулярными, т.к. содержат липидные включения, которые в составе сурфактанта секретируются в альвеолы.

Сурфактант представляет собой сложную смесь из нескольких фосфолипидов, белков и ионов. Наиболее важными его составляющими являются фосфолипид *дипальмитоилфосфатидилхолин, апопротеины сурфактанта* и *ионы кальция.* Именно дипальмитоилфосфатидилхолин наряду с некоторыми менее важными фосфолипидами вызывает снижение поверхностного натяжения. При этом в жидкостной мембране на поверхности альвеол растворяется только часть его молекулы, а остальная часть расплывается на поверхности жидкостного слоя в альвеоле. Поверхностное натяжение такой поверхности составляет только от 1/12 до 1/2 по сравнению с таковым чистой воды.

Количественные соотношения поверхностного натяжения для разных жидкостей выглядят примерно так: чистая вода — 72 дин/см, нормальная альвеолярная жидкость без сурфактанта — 50 дин/см, нормальная альвеолярная жидкость, *содержащая* нормальное количество сурфактанта, — от 5 до 30 дин/см.

Давление в закрытых альвеолах, вызванное поверхностным натяжением. Когда воздухоносные пути, ведущие от легочных альвеол, закрыты, поверхностное натяжение в альвеолах обусловливает спадение альвеол. Вследствие этого в альвеолах развивается положительное давление, действие которого направлено на выталкивание воздуха. Величину развивающегося таким путем давления в альвеоле можно вычислить по формуле:

$$\text{Давление} = \frac{2 \times \text{Поверхностное натяжение}}{\text{Радиус альвеолы}}.$$

Для альвеолы среднего размера, имеющей радиус около 100 мкм и выстланной *нормальным сурфактантом*, давление равно около 4 см вод. ст. Если альвеола была бы выстлана слоем чистой воды без сурфактанта, расчетное давление составляло бы около 18 см вод. ст., т.е. в 4,5 раз больше. Отсюда видно, насколько важным явля-

ется сурфактант для снижения поверхностного натяжения в альвеолах и, следовательно, для снижения усилия, которое потребуется от дыхательных мышц для растяжения легких.

Влияние радиуса альвеолы на вызванное поверхностным натяжением давление. Из приведенной формулы следует, что давление, возникающее в альвеоле вследствие поверхностного натяжения, *обратно пропорционально* величине радиуса альвеолы, т.е. чем меньше альвеола, тем больше вызванное поверхностным натяжением давление. Таким образом, если радиус альвеолы окажется в 2 раза меньше нормального (50 мкм вместо 100), давление увеличивается в 2 раза. Особое значение это имеет для недоношенных новорожденных, у многих из которых размеры радиуса альвеол составляют менее 1/4 таковых у взрослых. Обычно секреция сурфактанта в альвеолах начинается на 6–7 мес внутриутробного развития, в некоторых случаях даже позднее этого срока, поэтому у многих недоношенных детей в момент рождения в альвеолах еще нет сурфактанта или его очень мало, в результате их легкие имеют высокую тенденцию к спадению (иногда в 6–8 раз больше, чем у нормального взрослого). Такое состояние называют *синдромом респираторного дистресса новорожденных*. Без применения интенсивной терапии (продолжительного искусственного дыхания под положительным давлением) такое состояние приводит к смерти.

Влияние грудной клетки на растяжение легких

До сих пор мы говорили только о растяжении самих легких, не учитывая при этом влияние грудной клетки. Грудная клетка имеет вязкоэластические характеристики, сходные с таковыми у легких, поэтому для ее расширения также необходимо мышечное усилие.

Растяжимость системы грудная клетка–легкие

Растяжимость всей легочной системы измеряют при растяжении легких у полностью расслабленного или парализованного человека. Для этого в легкие подают воздух малыми порциями, регистрируя объем и давление в легких. Для наполнения такой легочной системы потребуется давление примерно в 2 раза больше, чем для наполнения этих же легких после их извлечения из грудной клетки. Таким образом, растяжимость одних легких равна 200 мл/см, а системы грудная клетка–легкие равняется почти половине — 110 мл/см вод. ст. При растяжении легких до большого объема или сдавлении их до малого объема ограничения со стороны грудной клетки становятся чрезвычайно большими; вблизи этих границ растяжимость комбинированной системы грудная клетка–легкие может оказаться менее 1/5 растяжимости одних легких.

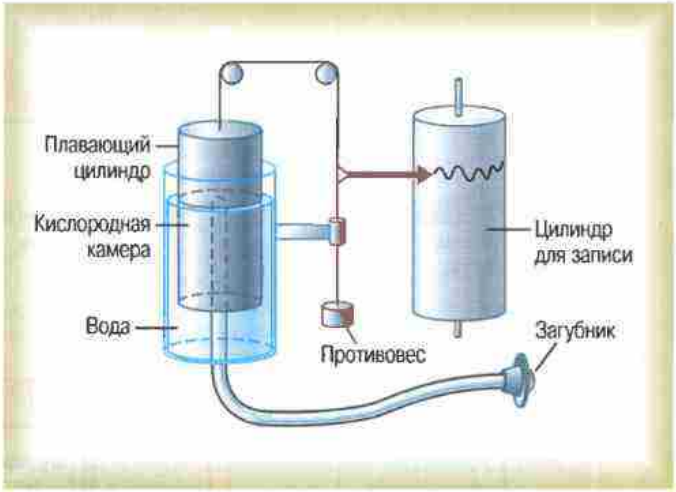


Рис. 37–5

Спирометр

«Работа» дыхания

Мы уже говорили, что во время нормального спокойного дыхания сокращение дыхательных мышц происходит во время вдоха; выдох является почти исключительно пассивным процессом, который обеспечивается эластической тягой легких и грудной клетки. Таким образом, в покое дыхательные мышцы в нормальных условиях «работают» только для вдоха и в выдохе не участвуют.

Работу вдоха можно разделить на три вида: (1) необходимая для расширения легких, направленная против эластических сил легких и грудной клетки — *работа растяжения*, или *эластическая работа*; (2) необходимая для преодоления вязкости легких и структур стенок грудной клетки — *работа против сопротивления ткани*; (3) необходимая для преодоления сопротивления дыхательных путей к движению воздуха в легкие — *работа для преодоления сопротивления воздухоносных путей*.

Необходимая для дыхания энергия. Во время нормального спокойного дыхания на легочную вентиляцию затрачивается только 3–5% общих энергозатрат тела. Но во время тяжелой работы количество этих затрат может увеличиваться в 50 раз, особенно если у человека наблюдается некоторое повышение сопротивления воздухоносных путей или уменьшение растяжимости легких, поэтому способность человека обеспечивать энергией дыхательный процесс является одним из наиболее важных факторов, лимитирующих интенсивность выполняемой работы.

Легочные объемы и емкости

Спирометрия — регистрация изменений легочного объема

Простым методом изучения легочной вентиляции является *спирометрия* — регистрация объе-

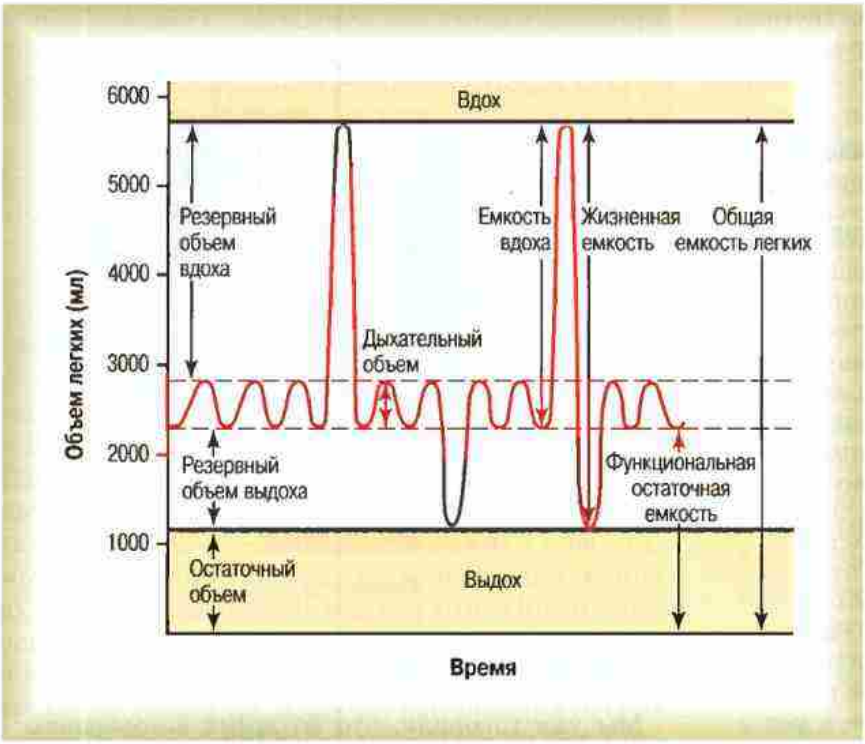


Рис. 37–6

Диаграмма максимальных дыхательных экскурсий во время спокойного дыхания, максимального вдоха и максимального выдоха

ма воздуха, поступающего в легкие и из легких. На рис. 37–5 показан типичный простой спирометр. Он состоит из цилиндра, подвешенного над объемом с водой и уравновешенного гирей. В цилиндре содержится газ для дыхания, обычно это воздух или кислород; цилиндр при помощи трубки соединен с мундштуком. При дыхании газом из цилиндра через мундштук цилиндр поднимается и опускается, и эти движения записываются на движущейся бумажной ленте.

На рис. 37–6 показана спирограмма, на которой записаны изменения объема легких при разных условиях дыхания. В целях упрощения описания легочной вентиляции содержащийся в легких воздух разделен на 4 *объема* и 4 *емкости*, имеющих среднюю для *молодого взрослого мужчины* величину.

Легочные объемы

На рис. 37–6 слева перечислены 4 легочных объема, которые в сумме равняются максимально возможному при растяжении легких объему. Эти 4 объема характеризуются следующим образом.

1. *Дыхательный объем* — объем воздуха, вдыхаемый и выдыхаемый при каждом нормальном дыхании (у взрослого мужчины — около 500 мл).
2. *Резервный объем вдоха* — дополнительный объем воздуха, который можно вдохнуть сверх нормального дыхательного объема, если сделать максимально форсированный вдох (обычно около 3000 мл).
3. *Резервный объем выдоха* — максимальный дополнительный объем воздуха, который можно выдохнуть после спокойного выдоха (обычно около 1100 мл).
4. *Остаточный объем* — объем воздуха, который остается в легких после самого сильного выдоха (обычно 1200 мл).

Емкости легких

При описании хода легочного цикла иногда возникает необходимость рассматривать изменения двух или более объемов совместно. Такие комбинации называют *емкостями легких*. С правой стороны рис. 37–6 перечислены следующие важные емкости легких.

1. *Емкость вдоха*, которая равняется сумме *дыхательного объема* и *резервного объема вдоха*. Это объем воздуха (около 3500 мл), который человек может вдохнуть после нормального выдоха при максимальном расправлении легких.
2. *Функциональная остаточная емкость*, которая равняется сумме *резервного объема выдоха* и *остаточного объема*. Это объем воздуха, который остается в легких после нормального выдоха (около 2300 мл).
3. *Жизненная емкость* легких равняется сумме *резервного объема вдоха*, *дыхательного объема* и *резервного объема выдоха*. Это максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть после максимального вдоха (около 4600 мл).
4. *Общая емкость легких* — максимальный объем, которого можно достичь при максимально возможном растяжении легких (около 5800 мл), она равняется сумме *жизненной емкости* и *остаточного объема*.

Табл. 37–1

Сокращения и символы, используемые при описании легочных функций

C	растяжимость	Ppl	плевральное давление
Cao_2	концентрация кислорода в артериальной крови	$\dot{Q}$	сердечный выброс
$C\bar{v}o_2$	концентрация кислорода в смешанной венозной крови	R	дыхательный коэффициент
DLo_2	диффузионная способность легких для кислорода	R_{AW}	сопротивление воздухоносных путей току воздуха при вдохе
DLco	диффузионная способность легких для моноксида углерода	RV	остаточный объем
ERV	резервный объем выдоха	TLC	общая емкость легких
FRC	функциональная остаточная емкость	Sao_2	процент насыщения гемоглобина кислородом в артериальной крови
IC	емкость вдоха	So_2	процент насыщения гемоглобина кислородом
IRV	резервный объем вдоха	V_A	объем альвеолярного воздуха
$Paco_2$	парциальное давление двуокиси углерода в артериальной крови	$\dot{V}_A$	альвеолярная вентиляция в минуту
$PAco_2$	парциальное давление двуокиси углерода в альвеолярном воздухе	VC	жизненная емкость
Palv	альвеолярное давление	$\dot{V}co$	количество поглощенного моноксида углерода в минуту
Pao_2	парциальное давление кислорода в артериальной крови	$\dot{V}co_2$	объем выделенной двуокиси углерода в минуту
PAo_2	парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе	V_D	объем газа в мертвом пространстве
PA_{H_2O}	парциальное давление воды в альвеолярном воздухе	$\dot{V}_E$	объем выдыхаемого газа в минуту
P_B	давление атмосферного воздуха	$\dot{V}_I$	объем вдыхаемого газа в минуту
Pco_2	парциальное давление двуокиси углерода	$\dot{V}_S$	шунтирующий поток
P_{N_2}	парциальное давление азота	V_T	дыхательный объем
Po_2	парциальное давление кислорода	$\dot{V}o_2$	количество поглощенного кислорода в минуту

У женщин все показатели легочных объемов и емкостей примерно на 25% меньше, чем у мужчин. У людей с крупным и атлетичным телосложением эти показатели всегда больше, чем у людей с маленьким ростом и астеническим телосложением.

Сокращения и символы, используемые в исследованиях легочных функций

Спирометрия является только одной из измерительных процедур, которые ежедневно использует врач-специалист по легочным болезням. Многие из этих измерительных процедур основаны на математических действиях. В целях упрощения этих расчетов и представления данных о функции легких был принят ряд сокращений и символов. Наиболее значимые из них представлены в табл. 37–1. Представляем далее ряд простых алгебраических упражнений по соотношениям легочных объемов и емкостей; студенту следует их обдумать и доказать:

$$VC = IRV + V_T + ERV$$
$$VC = IC + ERV$$
$$TLC = VC + RV$$
$$TLC = IC + FRC$$
$$FRC = ERV + RV$$

Определение функциональной остаточной емкости, остаточного объема и общей емкости легких. Метод разведения гелия

Функциональная остаточная емкость, равная объему воздуха, который остается в легких после каждого нормального выдоха, имеет значение для функции легких. Величина функциональной остаточной емкости вследствие некоторых болезней легких значительно меняется, поэтому часто возникает необходимость измерения этого показателя. Функциональную остаточную емкость невозможно измерять спирометром напрямую, т.к. оставшийся в легких остаточный объем невозможно выдохнуть в спирометр, а этот объем представляет собой около половины остаточного объема. Для измерения функциональной остаточной емкости следует использовать непрямую спирометрию — метод разведения гелия.

Обладающий известным объемом спирометр наполняют воздухом, смешанным с известным количеством гелия. До подключения к спирометру исследуемый делает нормальный выдох, после чего объем оставшегося в легких воздуха равен функциональной остаточной емкости. После выдоха исследуемый начинает дышать из спирометра. Гелий из спирометра смешивается с газами, содержащимися в функциональной остаточной емкости. В результате ее объем можно вычислить, исходя из степени разведения гелия при помощи следующей формулы.

$$FRC = \left(\frac{Ci_{He}}{Cf_{He}} - 1\right)Vi_{Spir},$$

где FRC — функциональная остаточная емкость, Ci_{He} — начальная концентрация гелия в спирометре, Cf_{He} — конечная концентрация гелия в спирометре, Vi_{Spir} — начальный объем спирометра.

После определения FRC можно определить остаточный объем (RV) путем вычитания из FRC измеренного при нормальной спирометрии резервного объема выдоха (ERV). Можно также определить общую емкость легких (TLC), прибавив емкость вдоха (IC) к FRC, т.е.

$$RV = FRC - ERV \text{ и } TLC = FRC + IC.$$

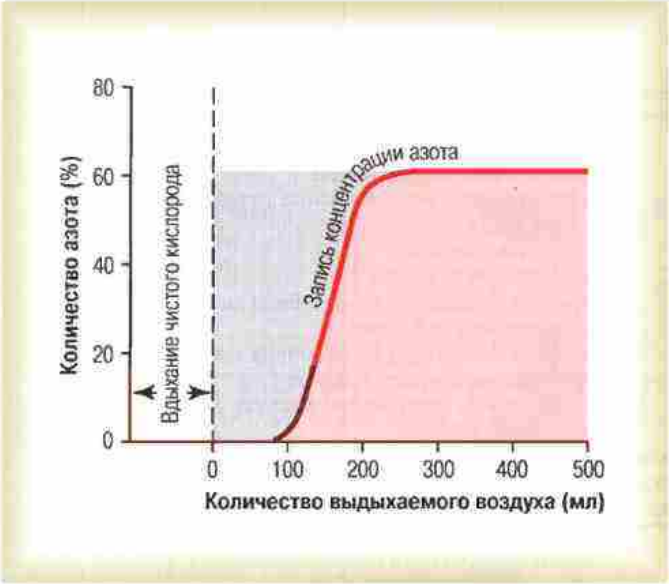


Рис. 37–7

Запись изменений концентрации азота в выдыхаемом воздухе после предварительного однократного вдоха чистого кислорода. В тексте показано, как эта запись может использоваться для вычисления мертвого пространства

Минутный объем дыхания равен частоте дыхания, умноженной на дыхательный объем

Общее количество нового воздуха, входящего в дыхательные пути за каждую минуту, называют *минутным объемом дыхания*. Он равняется произведению *дыхательного объема* на *частоту дыхания* в минуту. В покое дыхательный объем составляет около 500 мл и частота дыхания — около 12 раз в минуту, следовательно, *минутный объем дыхания составляет в среднем около 6 л/мин*. Человек в течение короткого периода времени может жить при минутном объеме дыхания около 1,5 л/мин и частоте дыхания 2–4 раза в минуту. Иногда частота дыхания может вырасти до 40–50 раз в минуту, а дыхательный объем у молодого взрослого мужчины может достигать примерно 4600 мл. Минутный объем при этом может оказаться больше 200 л/мин, т.е. в 30 раз и более, чем в покое. Большинство людей не способны поддерживать эти показатели даже на уровне 1/2–2/3 приведенных значений в течение более 1 мин.

Альвеолярная вентиляция

Главной задачей легочной вентиляции является постоянное обновление воздуха в газообменных зонах легких, где воздух находится недалеко от легочных капилляров, наполненных кровью. К таким зонам относятся альвеолы, альвеолярные мешочки, альвеолярные протоки и бронхиолы. Количество нового воздуха, достигающего этих зон за минуту, называют *альвеолярной вентиляцией*.

Мертвое пространство и его влияние на альвеолярную вентиляцию

Некоторое количество вдыхаемого человеком воздуха не доходит до газообменных зон, а просто наполняет дыхательные пути — нос, носоглотку и трахею, где газообмена нет. Этот объем воздуха называют *воздухом мертвого пространства*, т.к. он не участвует в газообмене.

При выдохе воздух, наполняющий мертвое пространство, выдыхается первым — до того, как в атмосферу возвращается воздух из альвеол, поэтому мертвое пространство является дополнительным элементом при удалении выдыхаемого воздуха из легких.

Измерение объема мертвого пространства. На рис. 37–7 показан простой способ измерения объема мертвого пространства. Испытуемый делает резкий глубокий вдох чистым кислородом, наполняя им все мертвое пространство. Кислород смешивается с альвеолярным воздухом, но не заменяет его полностью. После этого испытуемый делает выдох через нитрометр с быстрой записью (полученная при этом запись приведена на рисунке). Первая порция выдыхаемого воздуха состоит из воздуха, который находился в мертвом пространстве дыхательных путей, где он был полностью заменен кислородом, поэтому в первой части записи присутствует только кислород и концентрация азота равна нулю. Когда до нитрометра начинает доходить альвеолярный воздух, концентрация азота резко возрастает, потому что содержащий большое количество азота альвеолярный воздух начинает смешиваться с воздухом из мертвого пространства. С выходом все большего количества выдыхаемого воздуха из дыхательных путей вымывается весь воздух, находившийся в мертвом пространстве, и остается только альвеолярный воздух, поэтому концентрация азота на правой части записи вырисовывается как плато на уровне содержания его в альвеолярном воздухе. Серая область на рисунке представляет собой воздух, который не содержит азота и является мерой объема воздуха мертвого пространства. Для точного измерения используют следующее уравнение:

$$V_D = \frac{\text{Серая область} \times V_E}{\text{Розовая область} + \text{Серая область}},$$

где V_D — воздух мертвого пространства; V_E — общий объем выдыхаемого воздуха.

Для примера: пусть площадь серой области на графике составляет 30 см^2, розовой области — 70 см^2, а общий объем выдоха — 500 мл. Мертвое пространство в этом случае равно

$$30 : (30 + 70) \times 500 = 150 \text{ мл}.$$

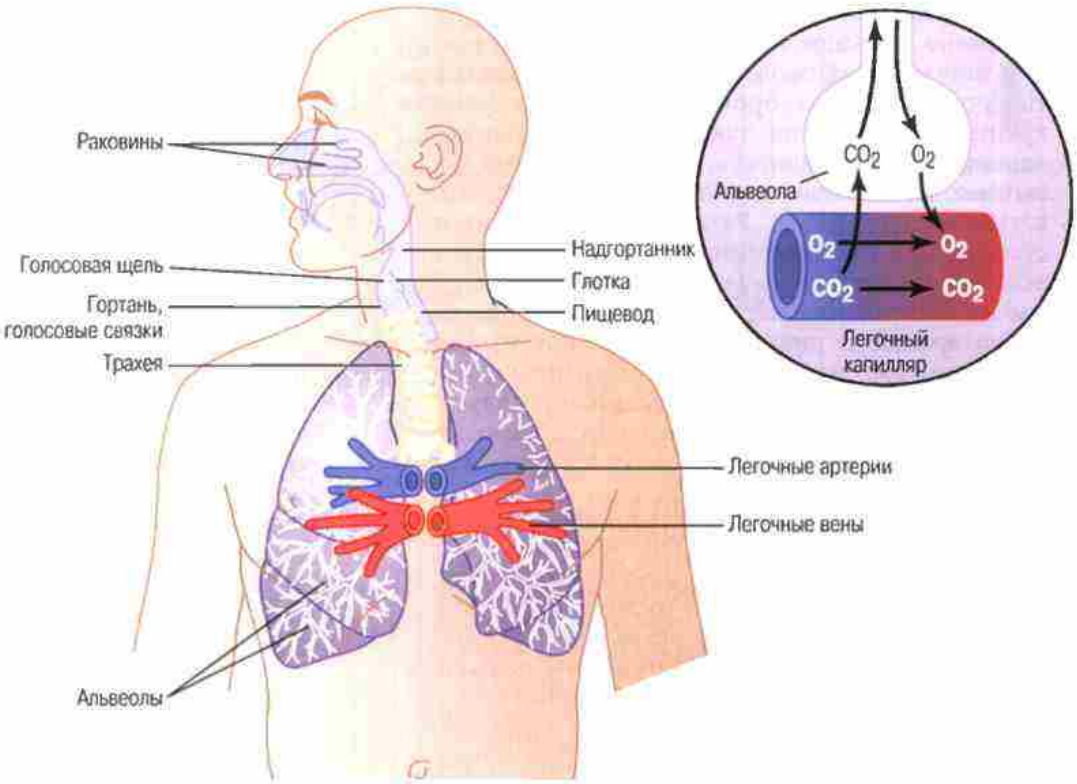


Рис. 37–8

Дыхательные пути

Нормальный объем мертвого пространства. Нормальный объем воздуха в мертвом пространстве у молодого взрослого мужчины составляет около 150 мл. С возрастом эта цифра немного увеличивается.

Анатомическое мертвое пространство и физиологическое мертвое пространство. Приведенный ранее способ измерения мертвого пространства позволяет измерить весь объем системы дыхания, кроме объема альвеол и расположенных около них зон газообмена, который называют *анатомическим мертвым пространством*. Но иногда некоторые из альвеол не функционируют или функционируют частично из-за отсутствия или уменьшения кровотока в близлежащих капиллярах. С функциональной точки зрения эти альвеолы также представляют собой мертвое пространство. При включении альвеолярного мертвого пространства в общее мертвое пространство последнее называют не анатомическим, а *физиологическим мертвым пространством*. У здорового человека анатомическое и физиологическое пространства почти равны, но если у человека в некоторых участках легких часть альвеол не функционирует или функционирует только частично, объем физиологического мертвого пространства может оказаться в 10 раз больше анатомического, т.е. 1–2 л. Эти проблемы будут рассматриваться далее в связи с газообменом в легких (см. главу 39) и некоторыми болезнями легких (см. главу 42).

Величина альвеолярной вентиляции

Объем альвеолярной вентиляции в минуту — это общий объем воздуха, который за минуту входит в альвеолы и прилегающие к ним газообменные зоны. Он равен частоте дыхания, умноженной на количество воздуха, входящего в эти зоны с каждым вдохом.

$$\dot{V}_A = Freq \cdot (V_T - V_D),$$

где $\dot{V}_A$ — объем альвеолярной вентиляции в минуту, Freq — частота дыхания в минуту, V_T — дыхательный объем, V_D — объем физиологического мертвого пространства.

Таким образом, при нормальном дыхательном объеме (500 мл), нормальном мертвом пространстве (150 мл) и частоте дыхания 12 раз в минуту альвеолярная вентиляция равна 12 × (500 – 150), или 4200 мл/мин.

Альвеолярная вентиляция является одним из главных факторов, определяющих величину концентраций кислорода и углекислого газа в альвеолах, поэтому почти все обсуждения газообмена в следующих главах, посвященных дыхательной системе, придают особое значение альвеолярной вентиляции.

Функции дыхательных путей

Трахея, бронхи и бронхиолы

На рис. 37–8 показана дыхательная система и особенно подробно — дыхательные пути. Воздух проводится к легким по трахее, бронхам и бронхиолам.

Одной из самых важных проблем для всех дыхательных путей является их содержание в открытом виде, чтобы обеспечить беспрепятственное прохождение воздуха в альвеолы и из них.

Для предохранения трахеи от спадения в ней расположено большое количество хрящевых кругов, занимающих около 5/6 окружности трахеи. Наличие в стенках бронхов менее изогнутых хрящевых пластинок также придает бронхам значительную ригидность, но в то же время позволяет легким в достаточной степени растягиваться и сокращаться. Размеры этих пластинок становятся в последующих генерациях бронхов все меньше, и в бронхиолах диаметром менее 1,5 мм их обычно уже нет. Спадение бронхиол не предотвращается ригидностью их стенок. Вместо этого они растягиваются тем же транспульмональным давлением, которое растягивает альвеолы, поэтому при растяжении альвеол бронхиолы также расширяются, но несколько меньше.

Мышечная стенка бронхов и бронхиол и контроль над ней. Все свободные от хрящевых пластинок части стенок *трахеи* и *бронхов* состоят в основном из гладких мышц. Стенки *бронхиол* состоят почти полностью из гладких мышц, за исключением самых конечных бронхиол, которые называют *респираторными бронхиолами*. Стенки последних состоят главным образом из легочного эпителия, фиброзной ткани под ним и немногих волокон гладкой мышцы. Многие обструктивные болезни легких возникают в результате сужения мелких бронхов и более широких бронхиол, часто — из-за избыточного сокращения гладких мышц.

Сопротивление току воздуха в бронхиальном дереве. *При нормальных условиях дыхания* воздух проходит через дыхательные пути так легко, что для обеспечения достаточного потока воздуха при спокойном дыхании между давлением в альвеолах и атмосферой достаточно градиента величиной менее 1 см вод. ст. Сопротивление току воздуха оказывается наибольшим не в маленьких терминальных бронхиолах, а в некоторых более широких бронхиолах и бронхах вблизи трахеи. Причиной этого высокого сопротивления является малое количество широких бронхов по сравнению с 65000 параллельных терминальных бронхиол, через каждую из которых должно пройти только небольшое количество воздуха.

При заболеваниях эти малые бронхиолы часто имеют гораздо большее значение для определения сопротивления воздухоносных путей, поскольку легко закрываются: (1) сокращением мышц в их стенках; (2) накоплением воды в стенках; (3) слизью, накопившейся в просвете бронхиол.

Нервный и местный контроль мышц бронхов. Симпатическое расширение бронхиол. Контроль над бронхиолами со стороны симпатической нервной системы является относительно слабым, т.к. в центральные части легких входит мало симпатических нервных волокон. Однако бронхиальное дерево находится под сильным влиянием *норадреналина* и *адреналина*, появляющихся в крови после симпатической стимуляции мозговой части надпочечника. Оба этих гормона — особенно адреналин из-за большего влияния его на *бета-адренергические рецепторы* — вызывают расширение бронхиального дерева.

Парасимпатическое сокращение бронхиол. Некоторые происходящие от блуждающего нерва парасимпатические нервные волокна проникают в паренхиму легких. Эти нервы секретируют *ацетилхолин*, их активация вызывает сокращение бронхиол разной степени — от слабой до умеренной. Если какая-нибудь болезнь, например астма, уже вызвала некоторое сокращение бронхов, то накладывающаяся на это стимуляция парасимпатических нервов часто приводит к ухудшению состояния. В таких случаях применение веществ, блокирующих действие ацетилхолина, например *атропина*, может вызвать расслабление стенок дыхательных путей, устраняя обструкцию.

Иногда парасимпатические нервы активируются рефлексами, возникающими в легких. Большинство из них начинаются при раздражении эпителия самих дыхательных путей вредными газами, порошками, дымом сигарет или бронхиальной инфекцией. Кроме того, сократительный рефлекс бронхов часто возникает при окклюзии малых легочных артерий микроэмболами.

Местные секреторные факторы часто вызывают сокращение бронхиол. Часто некоторые вещества, образующиеся в самих легких, активно участвуют в возникновении сокращения бронхиол. Наиболее важными из них являются *гистамин* и *медленно действующая анафилактическая субстанция*. Оба вещества высвобождаются в легких из *тучных клеток* во время аллергических реакций, особенно вызванных содержащейся в воздухе цветочной пылью, поэтому им принадлежит ключевая роль в возникновении обструкции дыхательных путей при аллергической астме. Это относится, в первую очередь, к медленно действующей анафилактической субстанции.

Раздражители, которые вызывают парасимпатические сократительные рефлексы в дыхательных путях (дым, порошки, двуокись серы и некоторые кислотные составляющие смога), часто действуют прямо на ткани легких, вызывая местные, не нервного происхождения реакции, ведущие к обструктивному сокращению дыхательных путей.

Выстилающая дыхательные пути слизистая оболочка и роль ее ресничек в очищении дыхательных путей. Внутренняя поверхность всех дыхательных путей от носа до конечных бронхиол покрыта слоем слизи, которая поддерживает эту поверхность во влажном состоянии. Слизь вырабатывается в отдельных бокаловидных клетках, расположенных в слизистой оболочке дыхательных путей, и частично — в маленьких железах, расположенных под слизистой оболочкой. Кроме увлажнения поверхностей слизь улавливает маленькие частицы из вдыхаемого воздуха до попадания в альвеолы. Сама слизь удаляется из дыхательных путей следующим образом.

Вся поверхность дыхательных путей как в носу, так и в нижних ходах вплоть до терминальных бронхиол выстлана ресничным эпителием, на каждой клетке которого расположено около 200 ресничек. Эти реснички постоянно колеблются с частотой 10–20 раз в секунду (см. главу 2)

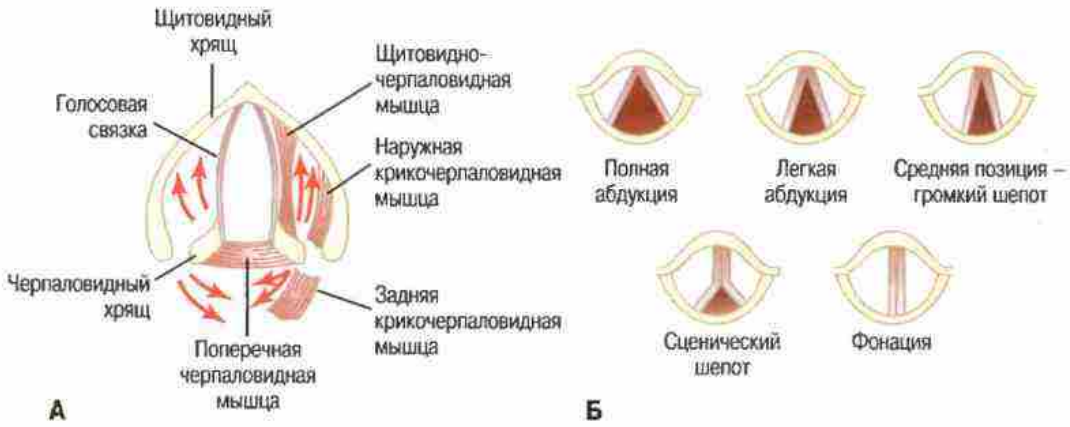


Рис. 37–9

А. Анатомия гортани. **Б.** Функция гортани в фонации, показаны положения голосовых связок во время разных типов фонации [Greene M.C. The Voice and Its Disorders, 4th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1980; с измен.]

и их «удар» всегда направлен к глотке, т.е. «удар» ресничек в легких направлен вверх, а в носу — вниз. Постоянное движение ресничек заставляет слой слизи медленно, со скоростью несколько миллиметров в минуту, двигаться по направлению к глотке. Там слизь и содержащиеся в ней частицы или проглатываются, или удаляются при кашле.

Кашлевый рефлекс. Бронхи и трахея настолько чувствительны к легкому прикосновению, что даже очень малые чужеродные тела или другие вызывающие их раздражение причины возбуждают кашлевый рефлекс. Гортань и бифуркация (место разделения трахеи на бронхи) обладают особо высокой чувствительностью, а конечные бронхиолы и даже альвеолы чувствительны к едким химическим раздражителям, например к газообразному диоксиду серы или хлору. Афферентные нервные импульсы из дыхательных путей передаются через блуждающие нервы в продолговатый мозг. В нервных центрах продолговатого мозга автоматически генерируется следующая последовательность реакций: (1) осуществляется быстрый вдох объемом до 2,5 л; (2) закрывается надгортанник и голосовые связки тесно прилегают друг к другу, чтобы задержать этот воздух в легких; (3) мощно сокращаются мышцы живота, поднимаясь к диафрагме, одновременно сокращаются и другие дыхательные мышцы (например, внутренние межреберные мышцы). Вследствие этого давление в легких быстро поднимается до 100 мм рт. ст. или даже больше; (4) внезапно и широко открываются голосовые связки и надгортанник так, что воздух, находящийся в легких под высоким давлением, выходит из них подобно взрыву. Иногда воздух действительно выбрасывается со скоростью от 120 до 160 км/ч. Важно и то, что высокое давление в легких вызывает спадение бронхов и трахеи путем инвагинации их нехрящевых частей в их полость, поэтому воздух на самом деле проходит через *щелеобразные полости бронхов* и *трахеи*. Обычно быстро выходящий воздух уносит с собой любое находящееся в бронхах или трахее чужеродное вещество.

Чихательный рефлекс. Чихательный рефлекс во многом похож на кашлевый рефлекс, но он связан не с нижними дыхательными путями, а с носовыми ходами. Чихательный рефлекс вызывается раздражением носовых ходов; афферентные импульсы проходят по V паре черепных нервов в продолговатый мозг, где и запускается рефлекторный ответ. Появляется серия ответных реакций, похожих на кашлевый рефлекс; однако при этом язычок нёба направлен вниз так, что большое количество воздуха быстро проходит через нос, помогая таким образом вычистить носовые ходы от инородных веществ.

Нормальные дыхательные функции носа

Во время прохождения воздуха через нос носовая полость выполняет три различные функции, присущие нормальному дыханию: (1) воздух *согревается* на обширной площади носовых раковин и перегородки, общая площадь которых составляет около 160 $см^2$ (см. рис. 37–8); (2) воздух *увлажняется почти полностью* при прохождении через нос; (3) воздух *частично фильтруется*. Вместе эти функции называют *кондиционной функцией* верхних дыхательных путей. Обычно до вхождения в трахею температура вдыхаемого воздуха поднимается и отличается от температуры тела не более чем на 0,36°С, а насыщение водяными парами также увеличивается и отличается от полного насыщения только на 2–3%. Если человек дышит воздухом через трубку (как при трахеостомии), начинается охлаждение и высушивание нижних отделов легких, что может привести к серьезным повреждениям легких и развитию инфекций.

Фильтрационная функция носа. Волосы на входе в нос играют роль фильтра крупных частиц. Однако намного важнее процесс удаления частиц при помощи *турбулентной преципитации*. При прохождении через дыхательные пути носа воздух встречается с разными препятствиями: раковинами (которые называют также *турбинатами*, т.к. они являются причиной возникновения турбулентности в токе воздуха), перегородкой и стенкой глотки. Каждый раз при встрече с одним из препятствий воздух вынужден менять направление движения. Взвешенные в воздухе частицы, которые имеют массу и инерцию намного

больше, чем воздух, не могут изменить траекторию движения с такой же скоростью, как это делает воздух, поэтому они продолжают движение вперед и ударяются о поверхности препятствий, где захватываются слизистой оболочкой, транспортируются при помощи ворсинок в глотку и проглатываются.

Размеры частиц, захваченных в дыхательных путях. Турбулентный механизм удаления частиц из воздуха, действующий в носу, очень эффективен, поэтому через нос в легкие почти не попадают частицы диаметром более 6 мкм. Величина таких частиц — меньше величины эритроцитов.

Из оставшихся частиц многие, имеющие диаметр 1–5 мкм, осаждаются в бронхиолах меньшего калибра в результате *гравитационной преципитации*. Например, среди шахтеров распространены болезни конечных бронхиол, вызванные оседанием там частиц пыли. Некоторые мельчайшие (диаметром менее 1 мкм) частицы *диффундируют* к стенкам альвеол и прилегают к альвеолярной жидкости. Но многие частицы диаметром менее 0,5 мкм остаются в суспензии в альвеолярном воздухе и удаляются при выдохе. Так, например, частицы сигаретного дыма имеют диаметр около 0,3 мкм. В дыхательных путях по пути к альвеолам эти частицы почти не осаждаются. К сожалению, до 1/3 этих частиц преципитируются в альвеолах диффузионным процессом, в то время как оставшиеся в суспензии частицы выводятся воздухом во время выдоха.

Многие оставшиеся в альвеолах частицы удаляются *альвеолярными макрофагами* (см. главу 33), а другие уносятся по лимфатическим путям легких. Излишек частиц может вызывать рост фиброзной ткани в альвеолярных перегородках, что ведет к постоянному их повреждению.

Вокализация

Речь создается не только дыхательной системой, но и: (1) специфическими нервными контрольными центрами в коре головного мозга (см. главу 57); (2) дыхательными центрами в головном мозге; (3) структурами артикуляции и резонанса в ротовой и носовой полостях. Речь основывается на: (1) *фонации*, производимой гортанью; (2) *артикуляции*, достигаемой с помощью структур рта.

Фонация. Гортань (рис. 37–9А) специально адаптирована для вибрации. Вибрирующим элементом являются *голосовые складки*, которые обычно называют *голосовыми связками*. Голосовые связки выпячиваются из боковых стенок гортани в направлении центра глотки; они натягиваются и меняют положение при помощи нескольких специфических мышц самой гортани.

На рис. 37–9Б изображены голосовые связки так, как их можно видеть во время исследования глотки при помощи ларингоскопа. Во время нормального дыхания связки широко открыты, чтобы воздух мог легко их обойти. Во время фонации связки примыкают друг к другу так, чтобы прохождение воздуха между ними вызывало вибрацию. Интенсивность вибрации предопределяется главным образом степенью растяжения связок, а также насколько тесно они сдвинуты и какова масса их краев.

На рис. 37–9А показан срез голосовых складок после удаления эпителия слизистой оболочки. Сразу под ней в каждой складке находится сильная эластичная связка, которую называют *голосовой связкой*. Она прикреплена спереди к широкому *щитовидному хрящу*. Именно этот хрящ выступает вперед на передней поверхности шеи, его называют *адамовым яблоком*. Сзади связка прикреплена к *вокальным отросткам двух черпаловидных хрящей*. Щитовидный и черпаловидные хрящи сочленяются снизу с еще одним, не показанным на рис. 37–9, хрящом — *перстневидным*.

Голосовые связки могут растягиваться передней ротацией щитовидного хряща или задней ротацией черпаловидных хрящей, активированной мышцами, расположенными между щитовидным и черпаловидным хрящами с одной стороны и перстневидным хрящом — с другой. Щитовидно-черпаловидные мышцы, которые располагаются латеральнее в голосовых связках, могут притянуть черпаловидные хрящи к щитовидному хрящу и таким образом расслаблять голосовые связки. Вкрапленные в состав голосовых связок полоски этих мышц могут изменить *форму и массу краев голосовых связок*, делая их острыми при воспроизведении высоких тонов и закругляя для воспроизведения более низких тонов.

Между черпаловидными и перстневидным хрящами имеются еще несколько комплектов маленьких мышц гортани, которые могут поворачивать эти хрящи внутрь или наружу, а также стягивать их основания вместе или расставлять их, придавая голосовым связкам различные конфигурации (рис. 37–9Б).

Артикуляция и резонанс. *Губы*, *язык* и *мягкое нёбо* являются тремя главными органами артикуляции. Нет необходимости обсуждать их подробно, т.к. всем хорошо известны их движения во время речи и других вокализаций.

К резонаторам относят *рот*, *нос с носовыми пазухами*, *глотку* и даже *грудную полость*. Резонирующие свойства этих структур также известны. Функция резонаторов носа демонстрируется изменением голоса у сильно простуженного человека, у которого из-за простуды закрыт проход воздуха к этим резонаторам.

Литература

Carr M.J., Undem B.J. Bronchopulmonary afferent nerves. Respirology 8:291, 2003.

Coulson F.R., Fryer A.D. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. Pharmacol Ther 98:59, 2003.

Daniels C.B., Orgeig S. Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing. News Physiol Sci 18:151, 2003.

Foster W.M. Mucociliary transport and cough in humans. Pulm Pharmacol Ther 15:277, 2002.

Haitsma J.J., Papadakos P.J., Lachmann B. Surfactant therapy for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Curr Opin Crit Care 10:18, 2004.

Hilaire G., Duron B. Maturation of the mammalian respiratory system. Physiol Rev 79:325, 1999.

Lai-Fook S.J. Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev 84:385, 2004.

Mason R.J., Greene K., Voelker D.R. Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 275:L1, 1998.

Massaro D., Massaro G.D. Pulmonary alveoli: formation, the «call for oxygen», and other regulators. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 282:L345, 2002.

Maxfield R.A. New and emerging minimally invasive techniques for lung volume reduction. Chest 125:777, 2004.

McConnell A.K., Romer L.M. Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease: the role of respiratory muscle function and training. Sports Med 34:117, 2004.

Paton J.F., Dutschmann M. Central control of upper airway resistance regulating respiratory airflow in mammals. J Anat 201:319, 2002.

Powell F.L., Hopkins S.R. Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange. News Physiol Sci 19:55, 2004.

Sant'Ambrogio G., Widdicombe J. Reflexes from airway rapidly adapting receptors. Respir Physiol 125:33, 2001.

Uhlig S., Taylor A.E. Methods in Pulmonary Research. Basel: Birkhauser Verlag, 1998.

West J.B. Respiratory Physiology. New York: Oxford University Press, 1996.

West J.B. Why doesn't the elephant have a pleural space? News Physiol Sci 17:47, 2002.

Widdicombe J. Neuroregulation of cough: implications for drug therapy. Curr Opin Pharmacol 2:256, 2002.

Wright J.R. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. J Clin Invest 111:1453, 2003.

Zeitels S.M., Healy G.B. Laryngology and phonosurgery. N Engl J Med 349:882, 2003.

ГЛАВА 38

Легочное кровообращение, отек легких, плевральная жидкость

Некоторые моменты распределения кровотока и гемодинамики свойственны только легочному кровообращению и являются особенно важными для газообмена в легких. Данная глава посвящена этим особым свойствам легочного кровообращения.

Физиологическая анатомия легочного кровообращения

Легочные сосуды. Легочная артерия тянется от верхушки правого желудочка на расстоянии 5 см и затем делится на правую и левую главные ветви, которые снабжают кровью правое и левое легкие, соответственно.

Легочная артерия тонкая, толщина ее стенки составляет 1/3 толщины стенки аорты. Ветви легочных артерий очень короткие, и все части легочной артериальной системы, даже малые артерии и артериолы, имеют диаметр больше, чем соответствующие им системные артерии. Эти сосуды являются одновременно и тонкими, и эластичными, придавая артериальному руслу легких *большую растяжимость* — около 7 мл/мм рт. ст., что равняется растяжимости всего системного артериального русла. Такая большая растяжимость позволяет легочным артериям приспосабливаться к ударному объему правого желудочка.

Легочные вены так же коротки, как и легочные артерии. Они непосредственно передают текущую по ним кровь в левое предсердие, откуда она вследствие насосной работы левой половины сердца выбрасывается в системное кровообращение.

Бронхиальные сосуды. Кровь попадает в легкие и через маленькие бронхиальные артерии. Через них входит в легкие примерно 1–2% общего сердечного выброса. Кровь в этих артериях в отличие от частично деоксигенированной крови в легочных артериях является *оксигенированной.* Эта кровь попадает в опорные ткани легких — соединительную ткань, септу, большие и малые бронхи. После того как эта артериальная кровь из бронхиальных артерий прошла опорные ткани, она попадает в легочные вены и *входит в левое предсердие* вместо возвращения в правое предсердие. Вследствие этого входящий в левое предсердие объем крови и выброс левого желудочка окажутся на 1–2% больше выброса правого желудочка.

Лимфатические сосуды. Лимфатические сосуды присутствуют во всех опорных тканях легких. Они начинаются в соединительнотканных пространствах, окружающих терминальные бронхиолы, направляются к воротам легких и объединяются главным образом в *правый грудной лимфатический проток.* Часть попавших в альвеолы частиц выводятся через эти каналы, а вышедшие из легочных капилляров белки плазмы крови выводятся из легочной ткани этим же путем, что помогает предотвращать развитие отека легких.

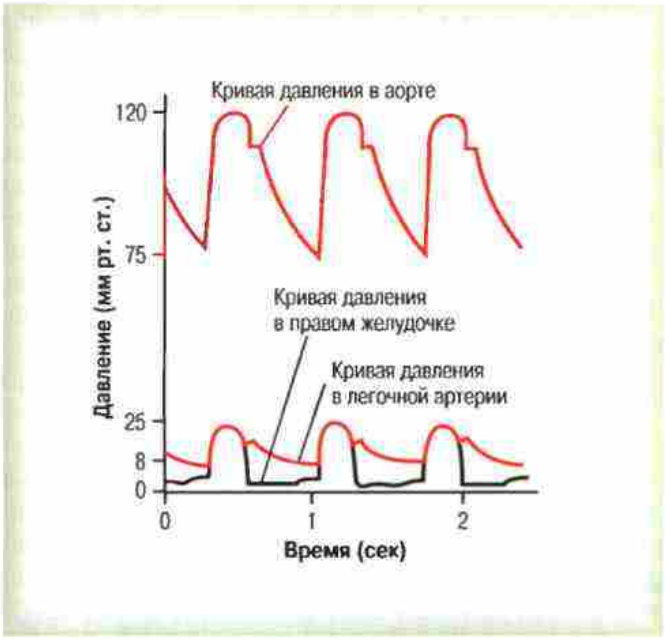


Рис. 38–1

Пульсовые колебания в правом желудочке, легочной артерии и аорте

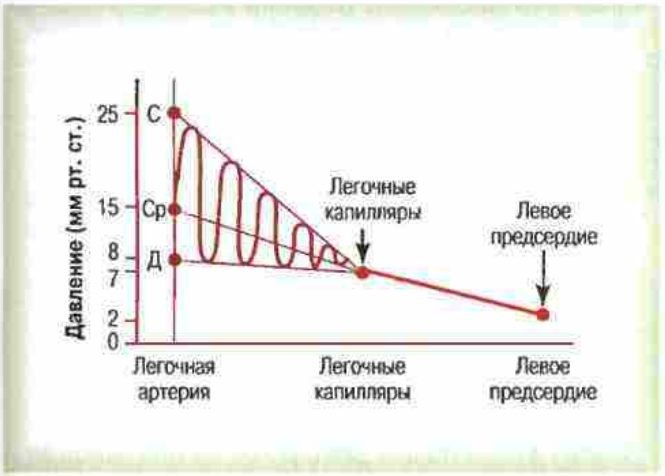


Рис. 38–2

Давление в разных сосудах легких. Д – диастолическое; Ср – среднее; С – систолическое; красная кривая – артериальный пульс

Давление в легочной системе

Кривая колебания давления в правом желудочке. В нижней части рис. 38–1 показаны кривые давления в правом предсердии и легочной артерии. Эти кривые отличаются по уровню от намного более высокого давления в аорте, приведенного на верхней части рисунка. Систолическое давление в правом желудочке здорового человека составляет около 25 мм рт. ст., а диастолическое — около 0–1 мм рт. ст., что составляет только 1/5 этих величин, измеренных в левом желудочке.

Давление в легочной артерии. Как видно на рис. 38–1, во время *систолы* давление в легочной артерии в основном равно давлению в правом желудочке. Однако когда в конце систолы закрываются легочные клапаны, давление в желудочке резко падает, в то время как давление в легочной артерии по ходу прохождения крови по легочным капиллярам падает медленнее.

На рис. 38–2 видно, что у здорового человека *систолическое давление в легочной артерии* составляет около 25 мм рт. ст., *диастолическое* — около 8 мм рт. ст., а *среднее давление в легочной артерии* — 15 мм рт. ст.

Давление в легочных капиллярах. На рис. 38–2 видно, что среднее давление в легочных капиллярах составляет около 7 мм рт. ст. Значение низкого уровня давления в легочных капиллярах будет подробно рассмотрено в этой главе далее, в связи с обменом жидкости в легочных капиллярах.

Давление в левом предсердии и легочных венах. У лежащего человека среднее давление в левом предсердии и больших легочных венах составляет около 2 мм рт. ст. и может оказаться как на уровне 1 мм рт. ст., так и на уровне 5 мм рт. ст. Прямое измерение давления в левом предсердии у человека обычно невозможно, т.к. туда очень трудно провести катетер через камеры сердца. Однако часто можно с достаточной точностью определить давление в левом предсердии путем измерения так называемого *легочного давления вклинивания*. При этом катетер проводят сначала через периферическую вену в правое предсердие, а потом через правую половину сердца и легочную артерию в одно из малых ответвлений легочной артерии, продвигая катетер вперед до *тесного вклинивания в этот сосуд*.

Измеренное таким способом давление составляет около 5 мм рт. ст. В малой заклиненной артерии остановлен весь кровоток, и кровеносные сосуды, находящиеся за этой артерией, соединены с легочными капиллярами напрямую. Величина давления вклинивания обычно только на 2–3 мм рт. ст. выше, чем давление в левом предсердии. В случае значительного повышения давления в левом предсердии давление вклинивания в легких также повышается. В клинических условиях можно использовать измерение давления вклинивания для исследования изменений давления в легочных капиллярах и левом предсердии у пациентов с застойной сердечной недостаточностью.

Объем крови в легких

Объем крови в легких равен примерно 450 мл, что составляет около 9% общего объема крови во всей кровеносной системе. В легочных капиллярах находятся приблизительно 70 мл этого объе-

ма; оставшийся объем разделен между легочными артериями и венами примерно поровну.

Легкие как резервуар крови. При разных физиологических и патологических состояниях количество находящейся в легких крови может изменяться от половины до двукратного нормального объема. Если, например, человек выдувает воздух из легких с такой силой, что в них сильно повышается давление, как это бывает при игре на трубе, из кровеносной системы легких в системное русло может выдавливаться 250 мл крови. Потеря крови из системного русла при кровотечениях может частично компенсироваться автоматическим перемещением в него крови из легких.

Перемещение крови из круга системного кровообращения в легочные сосуды как результат патологии сердца. Недостаточность левой половины сердца или повышенное сопротивление кровотоку в результате митрального стеноза или митральной регургитации (при недостаточности митрального клапана) приводит к застою крови в легких, иногда вызывая увеличение объема крови в легких в 2 раза и большой подъем давления в легочных сосудах. Объем системного русла превышает объем кровеносной системы легких примерно в 2 раза, поэтому перемещение крови из одной системы в другую оказывает большое влияние на легочную кровеносную систему, но его действие на системное кровообращение остается незначительным.

Кровоток в легких и его распределение

Кровоток в легких обычно равен сердечному выбросу, поэтому факторы, определяющие сердечный выброс (в основном периферические факторы, о которых шла речь в главе 20), также определяют величину кровотока в легких. В большинстве случаев легочные сосуды действуют как пассивные растяжимые трубки, расширяющиеся в ответ на повышение и сужающиеся в ответ на понижение давления в них. Для адекватной аэрации крови важно направлять кровь в те сегменты легких, где альвеолы содержат больше кислорода. Это достигается при помощи следующего механизма.

Влияние снижения количества кислорода в альвеолах на местный альвеолярный кровоток. Автоматический контроль за распределением кровотока в легких. Когда концентрация кислорода в альвеолярном воздухе становится ниже нормы, особенно если падает ниже 70% (парциальное давление кислорода ниже 73 мм рт. ст.), соседние кровеносные сосуды сокращаются, и сосудистое сопротивление растет, при очень низких уровнях кислорода оно может вырасти более чем в 5 раз. Эта реакция направлена *в противоположную сторону* по сравнению с реакцией системных сосудов, которые в ответ на низкий уровень кислорода скорее расширяются, чем сокращаются. Считается, что низкая концентрация кислорода вызывает выделение из легочной ткани неизвестного сосудосуживающего вещества; это вещество вызывает сокращение малых артерий и артериол. Есть предположение, что это сосудосуживающее вещество может секретироваться альвеолярными эпителиальными клетками в ответ на их гипоксию.

Низкий уровень кислорода определяет сосудистое сопротивление в легких: направляет кровоток в те места, где он наиболее эффективен. Если некоторые альвеолы плохо вентилируются и концентрация кислорода в них понижается, то местные сосуды сокращаются. Вследствие этого кровь направляется к другим участкам легких, которые вентилируются лучше. Здесь налицо система автоматического контроля над распределением кровотока в участках легких в зависимости от давления кислорода в альвеолах.

Влияние градиентов гидростатического давления в легких на их регионарный кровоток

В главе 15 было показано, что *гидростатическое давление* крови в ногах стоящего человека мо-

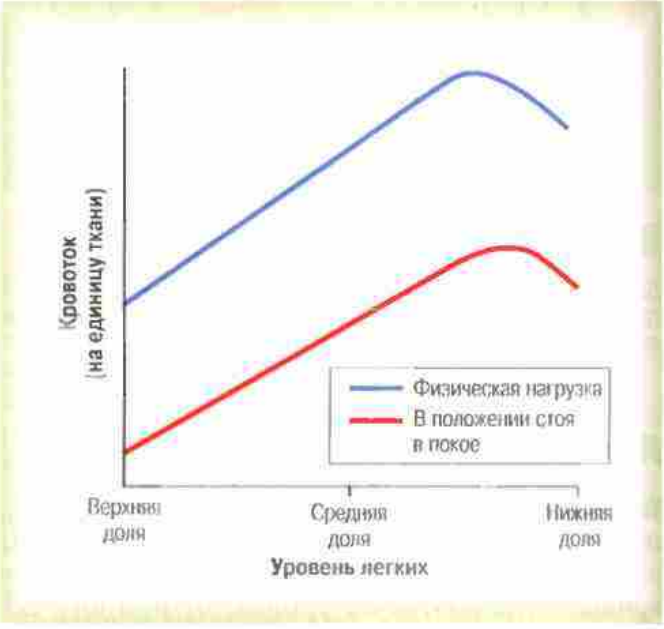


Рис. 38–3

Кровоток на разных уровнях легких у человека в положении стоя в покое и при физической нагрузке. В покое кровоток в верхушках легких очень мал; большая часть крови проходит через основания легких

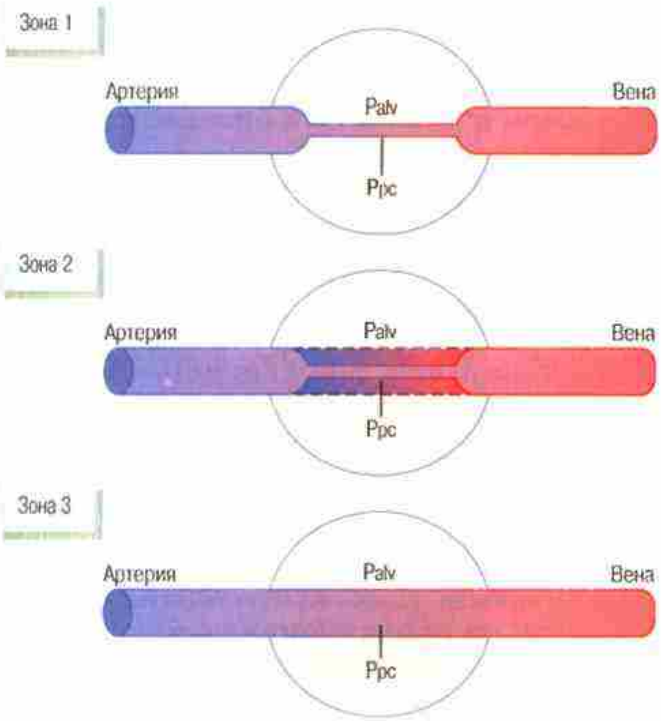


Рис. 38–4

Механика кровотока в трех зонах кровотока легкого: зона 1 — кровоток отсутствует — давление альвеолярного воздуха (Palv) больше артериального давления; зона 2 — прерывистый кровоток — систолическое артериальное давление поднимается выше давления альвеолярного воздуха, но диастолическое артериальное давление падает ниже давления альвеолярного воздуха; зона 3 — постоянный кровоток — артериальное давление и давление в легочных капиллярах (Ppc) остаются все время выше давления альвеолярного воздуха

жет быть на 90 мм рт. ст. больше, чем на уровне сердца. Это давление определяется весом самой крови в сосудах. То же, хотя в меньшей степени, наблюдается и в легких. У здорового человека в положении стоя нижняя точка легких находится примерно на 30 см ниже высшей. Это создает разницу в давлении в 23 мм рт. ст., из которой 15 мм рт. ст. приходится на участок выше сердца и 8 мм рт. ст. — на участок ниже сердца. Таким образом, величина артериального давления в наиболее высоко расположенной части легких стоящего человека окажется на 15 мм рт. ст. меньше, а давление крови в артериях наиболее низко расположенных частях легких — на 8 мм рт. ст. выше, чем на уровне сердца. Такая разница в давлении имеет выраженный эффект на кровоток в разных отделах легких. Это хорошо видно на рис. 38–3, где на нижней кривой показана величина кровотока на единицу легочной ткани на разных уровнях легкого у стоящего человека. В покое кровоток человека в положении стоя в верхушках легких очень мал, а в нижних частях — примерно в 5 раз больше. Для разъяснения причин возникновения таких различий легкие принято делить на три зоны (рис. 38–4). Характеристики тока крови в каждой из зон заметно отличаются друг от друга.

Три зоны кровотока в легких

Капилляры в стенках альвеол под влиянием давления крови в них расширяются, но в то же время они сдавливаются с наружной стороны под влиянием давления альвеолярного воздуха, поэтому каждый раз, когда давление альвеолярного воздуха в легких становится больше, чем давление крови в капиллярах, капилляры закрываются, и кровоток в них прекращается. При разных условиях как в нормальных, так и в патологически измененных легких можно найти какую-нибудь из трех перечисленных далее зон легочного кровотока.

Зона 1. Кровоток отсутствует в течение всего сердечного цикла, т.к. давление в капиллярах альвеол в этой зоне легкого не поднимается выше давления альвеолярного воздуха.

Зона 2. Перемежающийся кровоток существует только во время пиков подъема давления в легочных артериях, т.к. в этот момент систолическое давление становится больше, чем давление альвеолярного воздуха, а диастолическое давление остается ниже давления альвеолярного воздуха.

Зона 3. Постоянный кровоток присутствует в капиллярах, т.к. давление крови в капиллярах остается выше давления альвеолярного воздуха на всем протяжении сердечного цикла.

Обычно в легких наблюдаются только зоны 2 и 3 — зона 2 (перемежающийся кровоток) в верхушках и зона 3 (постоянный кровоток) во всех нижележащих участках. Например, у человека в положении стоя давление в артериях верхушек легких бывает примерно на 15 мм рт. ст. ниже, чем на уровне сердца, и составляет только 10 мм рт. ст. (25 мм рт. ст. на уровне сердца минус 15 мм рт. ст. гидростатического давления равно 10 мм рт. ст.). Но давление в 10 мм рт. ст. в капиллярах верхушек больше, чем нулевое давление альвеолярного воздуха, и во время систолы сердца кровь продвигается по капиллярам легочных верхушек вперед. Во время диастолы — наоборот, диастолическое давление на уровне сердца составляет только 8 мм рт. ст., что недостаточно для преодоления градиента гидростатического давления величиной в 15 мм рт. ст., необходимого для продвижения крови, поэтому в верхушках легких кровоток носит перемежающийся характер и продвижение крови наблюдается только во время систолы, а во время диастолы кровоток останавливается, что характерно для зоны 2. Характерный для зоны 2 кровоток наблюдается в нормальных легких, начинаясь на уровне около 10 см выше середины сердца и далее — до самих верхушек легких.

В нижних отделах легких, начиная с уровня, расположенного на 10 см выше середины сердца и до нижнего их края, давление крови в легочных артериях остается выше нулевого давления артериального воздуха как во время систолы, так и во время диастолы, поэтому в альвеолярных капиллярах наблюдается постоянный кровоток, что характерно для зоны 3. Если человек лежит, то верхние границы его легких оказываются вы-

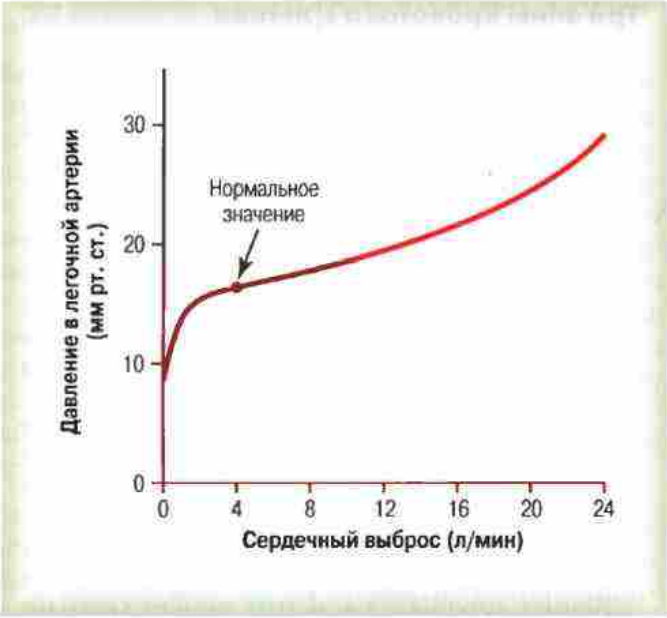


Рис. 38–5

Влияние повышения сердечного выброса во время работы на среднее давление в легочной артерии

ше уровня сердца не более чем на несколько сантиметров, и в таком положении кровоток в легких здорового человека полностью, включая верхушки, протекает по типу зоны 3.

Кровоток по типу зоны 1 встречается только в аномальных случаях. Кровоток по типу зоны 1 (т.е. отсутствие кровотока в течение всего сердечного цикла) бывает в тех случаях, когда систолическое давление в артериях легкого слишком мало или давление альвеолярного воздуха слишком велико. Например, если при дыхании человека в положении стоя в условиях положительного давления воздуха уровень давления альвеолярного воздуха превышает норму не менее чем на 10 мм рт. ст., а систолическое давление крови в легочных артериях имеет нормальную величину, то можно ожидать появление кровотока по типу зоны 1 — отсутствие кровотока в верхушках легких. Кровоток по типу зоны 1 может возникать в положении стоя и у человека с очень низким систолическим давлением в артериях легких, как это бывает при больших кровопотерях.

Влияние физической нагрузки на кровоток в разных участках легких. На рис. 38–3 видно, что во время физической работы кровоток увеличивается во всех участках легких. В верхней части легких такое увеличение может достигать 700–800%, в то время как в нижней части оно может составлять не более 200–300%. Причина такого различия заключается в том, что давление в сосудах легких во время физической работы поднимается настолько, что кровоток в верхушках легких происходит не по типу зоны 2, а по типу зоны 3.

Влияние повышенного сердечного выброса во время тяжелой физической нагрузки на легочный кровоток и давление в артериях легких

Во время тяжелой физической нагрузки кровоток через легкие увеличивается в 4–7 раз. Легкие приспосабливаются к этому тремя способами: (1) увеличивая количество открытых капилляров — иногда в 3 раза; (2) растягивая все капилляры и увеличивая объем кровотока через каждый капилляр более чем в 2 раза; (3) увеличивая давление в артериях легких. У здорового человека первые два изменения снижают сосудистое сопротивление в легких настолько, что даже при максимальной нагрузке давление в артериях легких поднимается очень мало (рис. 38–5).

Способность легких приспособиться к заметному увеличению кровотока во время физической нагрузки, не увеличивая при этом давление в артериях легких, сберегает энергию правой половины сердца. Такая способность предотвращает также значительный подъем давления в капиллярах легких, что, в свою очередь, предотвращает развитие отека легких.

Кровообращение в легких при повышении давления в левом предсердии из-за недостаточности левой половины сердца

У здорового человека давление в левом предсердии почти никогда, даже во время самой большой физической нагрузки, не поднимается выше +6 мм рт. ст. Малые изменения давления в левом предсердии практически не отражаются на кровообращении в легких, где наблюдается умеренное расширение венул и открытие большего числа капилляров, поэтому кровь продолжает вытекать из легочных артерий без особых усилий.

При недостаточности левой половины сердца кровь начинает застаиваться в левом предсердии. В результате давление в левом предсердии может вырасти от нормального уровня 1–5 мм рт. ст. до 40–50 мм рт. ст. Подъем давления примерно до уровня 7 мм рт. ст. имеет очень маленькое влияние на кровообращение в легких. Но когда давление в левом предсердии становится более 7–8 мм рт. ст., дальнейшее его повышение вызывает рост давления в легочных артериях почти такой же величины, что вызывает соответствующий рост нагрузки на правую половину сердца. Любое повышение давления в левом предсердии, когда давление там превышает уровень 7–8 мм рт. ст., вызывает почти такое же повышение давления в легочных капиллярах. Когда давление в левом предсердии ста-

новится выше 30 мм рт. ст., что вызывает соответствующие изменения величины давления в капиллярах, может возникнуть отек легких, который будет рассмотрен в этой главе далее.

Динамика кровотока в легочных капиллярах

Обмен газов между альвеолярным воздухом и кровью в альвеолярных капиллярах будет изложен в следующей главе. Однако здесь важно отметить, что стенки альвеол выстланы таким количеством капилляров, что в большинстве случаев они почти соприкасаются между собой, поэтому часто говорят, что кровь в капиллярах альвеол течет «слоем», а не струйкой, как в отдельном капилляре.

Давление в легочных капиллярах. Данные о прямом измерении давления в легочных капиллярах в настоящее время отсутствуют. При изогравиметрическом измерении давления в капиллярах легких при помощи методики, изложенной в главе 16, это давление оказалось равным 7 мм рт. ст. Можно допустить, что это близко к истине, т.к. среднее давление в левом предсердии равно приблизительно 2 мм рт. ст., а среднее давление в легочной артерии составляет только 15 мм рт. ст., и среднее давление в легочных капиллярах должно оказаться где-то между этими значениями.

Длительность пребывания крови в капиллярах легких. Исходя из данных гистологических исследований общей площади сечения легочных капилляров, можно высчитать, что при нормальном сердечном выбросе кровь проходит через легочные капилляры примерно за 0,8 сек. При увеличении сердечного выброса это время сокращается до 0,3 сек. Время было бы еще короче, если при увеличении притока крови не открывались бы дополнительные капилляры, которые обычно закрыты. Таким образом, кровь, проходя через легочные капилляры, обогащается кислородом и теряет излишек углекислого газа за долю секунды.

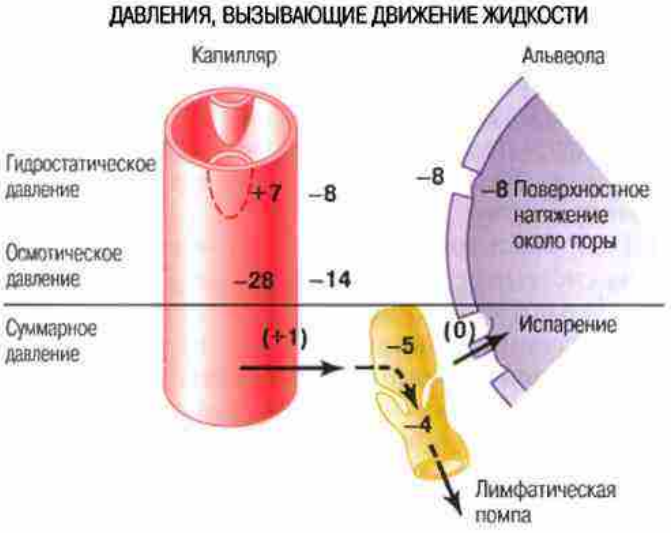


Рис. 38–6

Гидростатические и осмотические силы около капиллярной (слева) и альвеолярной (справа) мембран легких. В центре – окончание лимфатического сосуда, которое всасывает жидкость из интерстициального пространства легких [Guyton A.C., Taylor A.E., Granger H.J. Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975; с измен.]

Обмен жидкости в капиллярах легких и динамика обмена интерстициальной жидкости в легких

Динамика обмена воды через мембраны легочных капилляров качественно не отличается от таковой в других тканях. Однако количественная сторона имеет важные отличия.

1. Давление в легочных капиллярах небольшое (около 7 мм рт. ст.) по сравнению со значительно превышающим его функциональным давлением в капиллярах периферических тканей, где оно составляет около 17 мм рт. ст.
2. Давление интерстициальной жидкости в легких немного более отрицательно, чем в периферических подкожных тканях. Это было установлено двумя способами: при помощи микропипетки, введенной в интерстициальную ткань легких (около −5 мм рт. ст.) и при измерении абсорбционного давления альвеолярной жидкости (около −8 мм рт. ст.).
3. Легочные капилляры относительно легко пропускают белковые молекулы, поэтому онкотическое давление в интерстициальной жидкости легких составляет около 14 мм рт. ст., в то время как в периферических тканях оно составляет менее половины этой величины.
4. Стенки альвеол являются крайне тонкими, и эпителий, покрывающий поверхность альвеол, настолько слаб, что может порваться при любом положительном давлении в интерстициальных пространствах, если оно окажется выше давления альвеолярного воздуха (больше 0 мм рт. ст.), что позволяет жидкости из интерстиция перейти в альвеолы.

Теперь посмотрим, какое значение эти количественные различия имеют для динамики жидкости в легких.

Взаимосвязь между давлением интерстициальной жидкости и другими давлениями в легких. На рис. 38–6 показаны легочный капилляр, легочная альвеола и лимфатический капилляр, дренирующий интерстиций между капилляром с кровью и альвеолой. Обратите внимание на соотношение сил на мембране капилляра с кровью.

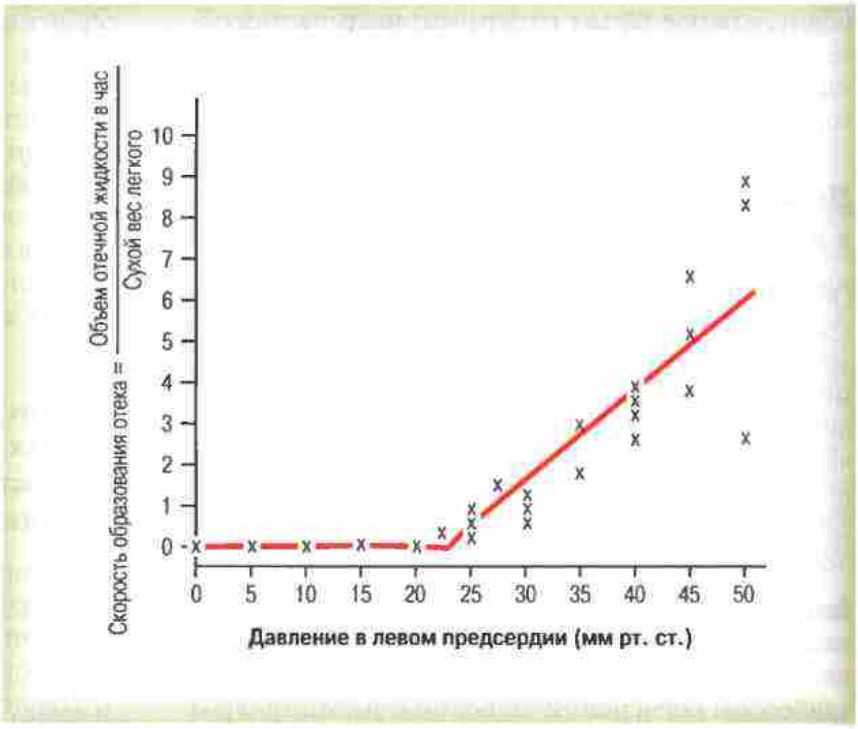


Рис. 38–7

Степень потери жидкости в легочные ткани при повышении давления в левом предсердии (и в легочных капиллярах) [Guyton A.C., Lindsey A.W. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ Res 7:649, 1959]

	мм рт. ст.
Силы, создающие движение жидкости из капилляров в интерстициальную ткань легких	
Давление в капиллярах	7
Онкотическое давление в интерстициальной жидкости	14
Отрицательное давление интерстициальной жидкости	8
СУММА СИЛ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ВЫХОД ИЗ КАПИЛЛЯРОВ	29
Силы, приводящие к всасыванию жидкости в капилляры	
Онкотическое давление плазмы	28
СУММА СИЛ, НАПРАВЛЕННЫХ ВНУТРЬ КАПИЛЛЯРОВ	28

Таким образом, силы, направленные на выход из клетки, преобладают над силами, направленными внутрь клетки, создавая на мембране легочного капилляра среднее фильтрационное давление, величина которого вычисляют следующим образом.

	мм рт. ст.
Сумма сил, направленных на выход из капилляров	+29
Сумма сил, направленных внутрь капилляров	−28
СРЕДНЕЕ ФИЛЬТРАЦИОННОЕ ДАВЛЕНИЕ	+1

Это фильтрационное давление является причиной постоянного небольшого тока жидкости из легочных капилляров в интерстициальное пространство, откуда эта жидкость всасывается через лимфатическую систему легких обратно в кровоток, если не учитывать малое количество, которое испаряется в альвеолы.

Отрицательное давление в интерстициальной ткани легких и механизм, поддерживающий «сухость» альвеол. Одним из самых важных вопросов для понимания функции легких является вопрос: почему в нормальных условиях альвеолы не наполняются жидкостью? Предположение, что эпителий альвеол настолько прочен и непроницаем, поэтому жидкость не может проникнуть из интерстициального пространства в альвеолы, ошибочно, т.к. эксперименты показали, что между клетками альвеолярного эпителия всегда существуют отверстия, через которые могут пройти даже большие белковые молекулы, а также вода и электролиты.

Если вспомнить, что капилляры и лимфатическая система легких в нормальных условиях поддерживают небольшое отрицательное давление в интерстиции, становится ясным, что при появлении в альвеолах лишней жидкости она механически всасывается в интерстициальную ткань легких через небольшие отверстия между эпителиальными клетками альвеол. После этого излишняя жидкость или транспортируется по лимфатической системе легких, или абсорбируется в капилляры легких. Таким образом, в нормальных условиях альвеолы остаются «сухими», за исключением небольшого количества жидкости, выделяемой из эпителия на выстилаемую им поверхность альвеол и поддерживающей влажность этой поверхности.

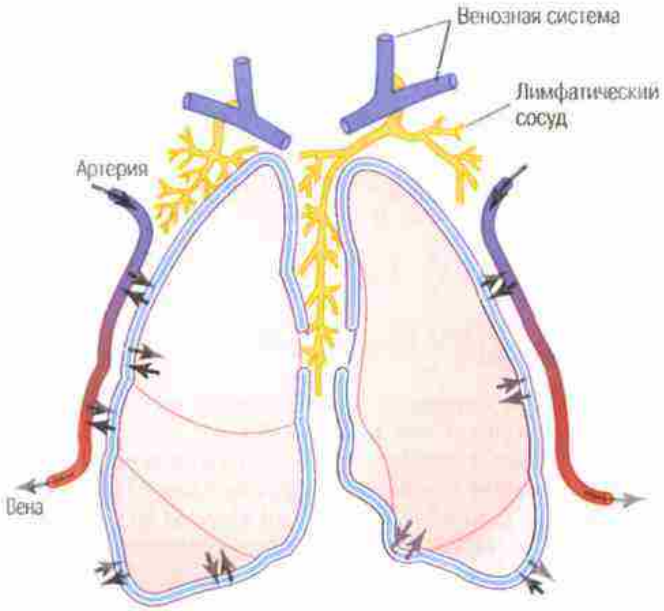


Рис. 38–8

Динамика обмена жидкости в интраплевральной щели

Отек легких

Отек легких развивается так же, как развивается отек в других частях тела. Любой фактор, способный повышать давление интерстициальной жидкости из отрицательного диапазона в положительный, вызывает быстрое наполнение интерстициального пространства и альвеол большим количеством свободной жидкости.

Наиболее часто встречающимися причинами отека легких являются следующие.

1. Недостаточность левой половины сердца или повреждение митрального клапана, сопровождающиеся большим подъемом венозного и капиллярного давлений в легких и появлением жидкости в интерстиции и альвеолах.
2. Инфекционное поражение мембран капилляров кровеносной системы в легких (воспаление легких) или вдыхание ядовитых веществ (хлорин, диоксид серы). В этих случаях возникает быстрый выход белков и жидкости из крови как в интерстициальное пространство, так и в альвеолы легких.

Коэффициент безопасности от отека легких. В экспериментах с животными было показано, что для возникновения значительного отека давление в капиллярах легких обычно должно подняться, по крайней мере, на высоту онкотического давления плазмы в капиллярах. На рис. 38–7 видно, как разная величина давления в левом предсердии влияет на скорость развития отека легких у собак. Вспомните, что каждый раз, когда давление в левом предсердии поднимается к высоким значениям, уровень давления в капиллярах легких становится на 1–2 мм рт. ст. выше, чем в левом предсердии. В этих экспериментах жидкость начала собираться в легких после того, как давление в левом предсердии стало выше 23 мм рт. ст. (затем давление в капиллярах легких стало выше 25 мм рт. ст.). При продолжении повышения давления в капиллярах жидкость стала собираться все быстрее. В этих экспериментах онкотическое давление плазмы составило 25 мм рт. ст., т.е. совпадало с критической величиной давления в капиллярах. На основе этого можно предположить, что у человека при нормальном онкотическом давлении плазмы (28 мм рт. ст.) для развития отека легких давление в капиллярах легких должно подняться от нормального уровня 7 мм рт. ст. на уровень выше 28 мм рт. ст., отсюда *коэффициент безопасности от отека легких* равен 21 мм рт. ст.

Коэффициент безопасности в хронических условиях. Когда давление в капиллярах легких остается на повышенном уровне на длительное время (не менее 2 нед), легкие становятся более резистентными к развитию отека — лимфатические сосуды значительно расширяются, что увеличивает их способность выводить жидкость из интерстиция до 10 раз, поэтому у пациентов с хроническим митральным стенозом можно было зарегистрировать высокое (40–45 мм рт. ст.) давление в капиллярах легких без развития летального отека легких.

Смерть от острого отека легких. Если давление в капиллярах легких поднимается немного выше уровня коэффициента безопасности по истечении нескольких часов или если давление поднимается на 25–30 мм рт. ст. выше уровня коэффициента безопасности, через 20–30 мин может развиться смертельный отек легких. При острой недостаточности левой половины сердца, когда давление в капиллярах легких поднимется до 50 мм рт. ст., смерть наступит менее чем через 30 мин после развития острого отека легких.

Жидкость в плевральной полости

Легкие, сокращаясь и растягиваясь в процессе нормального дыхания, скользят в плевральной полости. Между париетальным и висцеральным листком плевры находится тонкий слой мукоидной жидкости, облегчающий это скольжение.

На рис. 38–8 показана динамика обмена жидкости в плевральной полости. Плевральная мембрана представляет собой пористую мезенхимальную серозную мембрану, через которую в плевральную полость постоянно проходят малые количества интерстициальной жидкости. С этой жидкостью переносятся и тканевые белки, которые придают плевральной жидкости мукоидные свойства, что обеспечивает крайне легкое скольжение движущихся легких.

Общее количество жидкости в каждой плевральной полости обычно незначительно и составляет только несколько миллилитров. При появлении избытка жидкости в плевральной полости лишняя жидкость всасывается через открывающиеся прямо в плевральную полость лимфатические сосуды в: (1) средостение; (2) верхнюю поверхность диафрагмы; (3) латеральные поверх-

ности париетальной плевры. *Плевральную полость* (полость между париетальным и висцеральным листками плевры) называют *потенциальной полостью*, т.к. в норме она является настолько узкой, что считать ее физической полостью нельзя.

Отрицательное давление в плевральной жидкости. Для удержания легких в растянутом состоянии всегда требуется приложение отрицательной силы к наружной поверхности легких. В нормальной плевральной полости этой силой является отрицательное давление. Главной причиной появления этого отрицательного давления является выкачивание жидкости из плевральной полости лимфатическими сосудами, что является причиной возникновения отрицательного давления и в большинстве тканевых полостей тела. Нормальная сила спадения легких составляет около −4 мм рт. ст., поэтому для удержания легких в растянутом состоянии давление в плевральной жидкости должно быть не менее −4 мм рт. ст. Проведенные исследования показали, что обычно это давление составляет около −7 мм рт. ст., т.е. оно на несколько миллиметров ртутного столба ниже давления спадения легких. Таким образом, отрицательное давление плевральной жидкости удерживает нормальные легкие прижатыми к париетальному листку плевры, оставляя между ними место только для крайне тонкого слоя мукоидной жидкости, действующей как смазка.

Плевральный выпот. Плевральный выпот — скопление большого количества свободной жидкости в плевральной полости. Такой выпот аналогичен отечной жидкости в тканях, и его можно назвать *отеком плевральной полости*. Причинами выпотевания являются те же обстоятельства, которые вызывают появление отека в других тканях (см. главу 25). К ним относятся: (1) блокада лимфатического дренажа плевральной полости; (2) сердечная недостаточность, вызывающая крайне высокие периферическое и внутрикапиллярное давление в легких, что приводит к излишней транссудации жидкости в плевральную полость; (3) значительное уменьшение коллоидно-осмотического давления плазмы, что допускает излишнюю транссудацию жидкости; (4) инфекция или любая другая причина воспаления поверхностей плевральной полости, что разрушает капиллярные мембраны, в результате и белки плазмы, и жидкость быстро выходят в полость.

Литература

Gehlbach B.K., Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. Chest 125:669, 2004.

Guazzi M. Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role. Chest 124:1090, 2003.

Guyton A.C., Lindsey A.W. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ Res 7:649, 1959.

Guyton A.C., Parker J.C., Taylor A.E. et al. Forces governing water movement in the lung. In: Fishman AP, Renkin EM (eds): Pulmonary Edema. Baltimore: Waverly Press, 1979, p. 65.

Guyton A.C., Taylor A.E., Granger H.J. Circulatory Physiology. II. Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975.

Hoschele S., Mairbaurl H. Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? News Physiol Sci 18:55, 2003.

Lai-Fook S.J. Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev 84:385, 2004.

Matalon S., Hardiman K.M., Jain L. et al. Regulation of ion channel structure and function by reactive oxygen-nitrogen species. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285:L1184, 2003.

Miserocchi G., Negrini D., Passi A., De Luca G. Development of lung edema: interstitial fluid dynamics and molecular structure. News Physiol Sci 16:66, 2001.

Schoene R.B. Limits of human lung function at high altitude. J Exp Biol 204:3121, 2001.

Taylor A.E., Guyton A.C., Bishop V.S. Permeability of the alveolar membrane to solutes. Circ Res 16:353, 1965.

Wallace J. Update in pulmonary diseases. Ann Intern Med 139:499, 2003.

West J.B. Respiratory Physiology — The Essentials, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.

West J.B. Invited review: pulmonary capillary stress failure. J Appl Physiol 89:2483, 2000.

Физические основы газообмена. Диффузия кислорода и двуокиси углерода через дыхательную мембрану

После поступления свежего воздуха в альвеолы начинается следующий этап дыхательного процесса: *диффузия кислорода* из альвеол в кровь и *диффузия двуокиси углерода* в обратном направлении — из крови в альвеолы. Процесс диффузии представляет собой беспорядочное движение молекул, прокладывающих себе дорогу через дыхательную мембрану и жидкости во всех направлениях. Однако в физиологии дыхания нас интересуют не только основные механизмы диффузии, но и ее *скорость*, что представляет собой намного более сложную проблему и потребует более глубоких знаний в области физики диффузии и обмена газов.

Физические основы диффузии и парциальные давления газов

Молекулярная основа диффузии газов

Все газы, представляющие интерес для физиологии дыхания, являются простыми молекулами, которые свободно перемещаются в смеси. Этот процесс называют *диффузией*. Это справедливо и для газов, растворенных в жидкостях и тканях тела.

Для процесса диффузии необходимо наличие источника энергии. Энергия производится кинетическим движением самих молекул. При температуре выше абсолютного нуля молекулы находятся в постоянном движении. Это значит, что свободные молекулы, не связанные с другими молекулами, двигаются линейно на высокой скорости до встречи с другими молекулами. После столкновения их движение получит новое направление — до следующего столкновения. Таким образом, молекулы находятся в быстром и случайном движении среди себе подобных.

Диффузия газа в одном направлении. Влияние градиента концентрации. Если в емкости или в растворе концентрация одного газа в одной зоне высокая, а в другой — низкая (рис. 39–1), то суммарная диффузия газа будет направлена от зоны с высокой концентрацией в зону с низкой концентрацией: на рисунке в зоне А находится больше молекул, способных двигаться в направлении зоны Б, чем молекул, которые могут переместиться в обратном направлении, поэтому диффузия в каждом из направлений пропорциональна концентрации молекул, что на рисунке демонстрирует длина стрелок.

Давление газов в газовой смеси. Парциальные давления отдельных газов

Давление создается множественными ударами движущихся молекул о поверхность, поэтому давление газа на поверхности дыхательных ходов

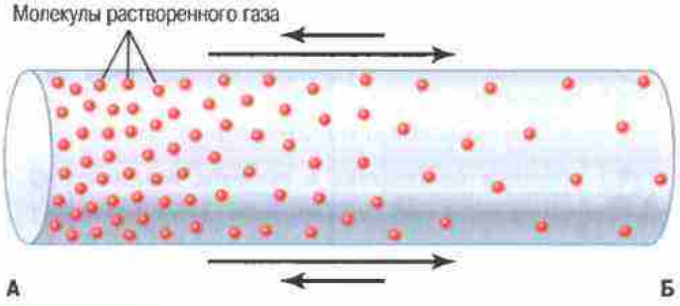


Рис. 39–1

Диффузия кислорода из одной зоны (**А**) в другую (**Б**). Разница в длине стрелок представляет величину конечной диффузии

и альвеол пропорционально суммарной силе ударов о поверхность всех молекул данного газа в данный момент, т.е. *давление газа прямо пропорционально концентрации молекул газа.*

В физиологии дыхания мы имеем дело со смесями газов, состоящих главным образом из *кислорода, азота* и *двуокиси углерода.* Скорость диффузии каждого из них прямо пропорциональна давлению, создаваемому только этим газом, и это давление называют *парциальным давлением* данного газа. Далее приводим объяснение концепции парциального давления.

Воздух состоит примерно из 79% азота и 21% кислорода. Общее давление этой смеси на уровне моря равно 760 мм рт. ст. Из приведенного ранее объяснения молекулярных основ возникновения давления ясно, что доля каждого газа в давлении их смеси находится в прямой пропорции с его концентрацией, поэтому 79% из 760 мм рт. ст. давления воздуха создается азотом (600 мм рт. ст.) и 21% — кислородом (160 мм рт. ст.). Таким образом, парциальное давление азота в смеси составляет 600 мм рт. ст., парциальное давление кислорода — 160 мм рт.ст., а общее давление (760 мм рт. ст.) является суммой отдельных парциальных давлений. Парциальное давление отдельных газов обозначают P_{CO_2}, P_{O_2}, P_{N_2}, P_{H_2O}, P_{He} и т.д.

Давления газов, растворенных в воде и тканях

Растворенные в воде или тканях тела газы также оказывают давление, потому что молекулы растворенного газа находятся в случайном движении и обладают кинетической энергией. Если растворенный в жидкости газ ударяется о поверхность, например клеточной мембраны, он оказывает парциальное давление так же, как и газ в газовой смеси. Парциальные давления газов, растворенных в воде, обозначают так же, как обозначают их парциальные давления в газовой смеси, т.е. P_{CO_2}, P_{O_2}, P_{N_2}, P_{H_2O}, P_{He} и т.д.

Факторы, определяющие величину парциального давления растворенного в жидкости газа. Парциальное давление газа в растворе определяется не только концентрацией, но и *коэффициентом его растворимости*, т.е. некоторые типы молекул, например двуокись углерода, физическим или химическим способом прикрепляются к молекулам воды, а другие — отталкиваются. При прикреплении молекул даже их большое количество в растворе не влияет на парциальное давление. И наоборот, в случае отталкиваемых молекул наблюдается большее парциальное давление при меньшем количестве растворенных молекул. Эти отношения называют *законом Генри* и выражают следующей формулой:

$$\text{Парциальное давление} = \frac{\text{Концентрация растворенного газа}}{\text{Коэффициент растворимости}}.$$

Если парциальное давление выразить в атмосферах (1 атмосфера = 760 мм рт. ст.), а концентрацию — объемом газа, растворенного в каждом объеме воды, то при температуре тела важные для процесса дыхания газы имеют следующие коэффициенты растворимости:

Кислород	0,024
Двуокись углерода	0,57
Моноксид углерода	0,018
Азот	0,012
Гелий	0,008

Видно, что растворимость двуокиси углерода более чем в 20 раз выше, чем растворимость кислорода, поэтому парциальное давление двуокиси углерода (для данной концентрации) составляет менее 1/20 парциального давления кислорода.

Диффузия газов между газовой фазой в альвеолах и растворенной фазой в крови легочных капилляров. Парциальное давление каждого газа в смеси газов (альвеолярном воздухе) заставляет молекулы этого газа переходить в альвеолярные капилляры и там растворяться в крови. В то же время уже растворенные в крови молекулы этого газа свободно перемещаются в жидкой части крови, а некоторые попадают обратно в альвеолы. Их количество прямо пропорционально парциальному давлению этого газа в крови.

Какое же *направление диффузии* будет для этого газа преобладающим? Преобладающее направление диффузии определяется разницей между двумя парциальными давлениями. Если парциальное давление газа больше в газовой фазе (в альвеолярном воздухе), как это обычно бывает для кислорода, то большее количество молекул будет переходить в кровь. Если парциальное давление газа больше в растворенной фазе в крови, что обычно верно для двуокиси углерода, то преобладающим направлением диффузии будет выход газа в альвеолы.

Давление паров воды

При вдыхании неувлажненного воздуха с поверхностей дыхательных путей вода немедленно испаряется и увлажняет воздух. Это происходит

потому, что молекулы воды так же, как растворенные молекулы разных газов постоянно выходят с поверхностного слоя воды в газовую фазу над ним. Парциальное давление, под воздействием которого молекулы воды выходят с поверхности, называют *давлением паров* воды. При нормальной температуре тела (37°С) давление паров воды составляет 47 мм рт. ст., поэтому при полном увлажнении газовой смеси, т.е. когда наступает равновесие воды в обеих фазах, парциальное давление паров воды в смеси газов составляет 47 мм рт. ст. Подобно другим парциальным давлениям оно обозначается как P_{H_2O}.

Давление паров воды полностью зависит от температуры воды. Чем выше температура, тем больше кинетическая активность молекул, следовательно, больше вероятность выхода молекул воды с поверхности воды в газовую фазу. Например, давление паров воды при 0°С составляет 5 мм рт. ст., а при 100°С — 760 мм рт. ст. Важно запомнить величину давления паров воды при нормальной температуре тела — 47 мм рт. ст.; эта величина будет упоминаться в дальнейших обсуждениях.

Диффузия газов через жидкости. Разница в давлении определяет направление диффузии

Теперь вернемся к проблеме диффузии. Из предыдущих обсуждений ясно: когда парциальное давление газа в одной зоне больше, чем в другой, будет наблюдаться диффузия молекул из зоны высокого давления в направлении зоны низкого давления. На рис. 39–1 легко увидеть, что молекулы, находящиеся в зоне высокого давления, из-за большего их числа имеют больше шансов случайного попадания в зону низкого давления, чем молекулы, стремящиеся в противоположную сторону. Однако некоторые молекулы все же случайно попадают из зоны низкого давления в зону высокого давления, поэтому *общая диффузия* газа из зоны высокого давления в зону низкого давления равняется разнице между числом молекул, двигающихся в одном направлении, и числом молекул, двигающихся в противоположную сторону. Это число пропорционально разнице парциальных давлений газа в этих двух зонах — *диффузионному градиенту давления.*

Определение скорости диффузии в жидкостях. Кроме градиента давления на скорость диффузии газа в жидкости оказывают влияние и некоторые другие факторы. Такими факторами являются: (1) растворимость газа в жидкости; (2) площадь поперечного сечения массы жидкости; (3) величина диффузионной дистанции; (4) молекулярная масса газа; (5) температура жидкости. В живом организме последний из перечисленных факторов (температура), остается относительно постоянной величиной, поэтому его обычно не учитывают.

Чем больше растворимость газа, тем больше количество молекул, способных к диффузии при данной величине парциального давления. Чем больше поперечное сечение диффузионного пути, тем больше число диффундирующих молекул. И наоборот, чем длиннее путь диффузии молекул, тем больше времени потребуется молекулам для прохождения всей дистанции. И наконец, скорость диффузии газа тем больше, чем больше скорость кинетического движения молекул, которая обратно пропорциональна квадратному корню молекулярной массы. Все эти факторы можно объединить в одну формулу:

$$D \propto \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{MW}},$$

где D — скорость диффузии, ΔP — градиент парциального давления между концами диффузионного пути, A — площадь поперечного сечения диффузионного пути, S — растворимость газа, d — диффузионная дистанция, MW — молекулярная масса газа.

Из формулы видно, что два фактора в ней определяются самим газом: растворимость и молекулярная масса. Вместе эти факторы определяют величину *диффузионного коэффициента газа,* который пропорционален $S/\sqrt{MW}$.

Это значит, что относительная скорость, с которой будут диффундировать разные газы при одной и той же величине парциального давления, пропорциональна диффузионному коэффициенту каждого из них. Принимая диффузионный коэффициент кислорода за единицу, *относительные диффузионные коэффициенты* важных для процесса дыхания газов в жидкостях тела имеют следующие значения.

Табл. 39–1

Парциальные давления дыхательных газов при входе в легкие и выходе из них (на уровне моря)

	Атмосферный воздух* (мм рт. ст.)		Увлажненный воздух (мм рт. ст.)		Альвеолярный воздух (мм рт. ст.)		Выдыхаемый воздух (мм рт. ст.)	
N_2	597,0	(78,62%)	563,4	(74,09%)	569,0	(74,9%)	566,0	(74,5%)
O_2	159,0	(20,84%)	149,3	(19,67%)	104,0	(13,6%)	120,0	(15,7%)
CO_2	0,3	(0,04%)	0,3	(0,04%)	40,0	(5,3%)	27,0	(3,6%)
H_2O	3,7	(0,50%)	47,0	(6,20%)	47,0	(6,2%)	47,0	(6,2%)
ОБЩЕЕ	760,0	(100,0%)	760,0	(100,0%)	760,0	(100,0%)	760,0	(100,0%)

* В обычный прохладный ясный день.

Кислород	1,0
Двуокись углерода	20,3
Моноксид углерода	0,81
Азот	0,53
Гелий	0,95

Диффузия газов в тканях

Все участвующие в процессе дыхания газы легко растворимы в липидах и, соответственно, в клеточных мембранах. Из-за этого движение газов в тканях лимитируется главным образом скоростью, с которой газы могут диффундировать через содержащуюся в тканях воду, а не скоростью прохождения клеточных мембран, поэтому диффузия газов через ткани, включая дыхательную мембрану, практически не отличается от диффузии газов в воде, рассмотренной выше.

Состав альвеолярного воздуха при сравнении с атмосферным воздухом

Концентрация газов в альвеолярном воздухе отличается от концентрации газов в атмосферном воздухе по всем составляющим, что легко увидеть в табл. 39–1 при сравнении состава альвеолярного воздуха с составом атмосферного воздуха. Для возникновения такой разницы имеется несколько причин. Во-первых, при каждом вдохе альвеолярный воздух заменяется атмосферным только частично. Во-вторых, в легких кислород непрерывно абсорбируется из альвеолярного воздуха в кровь. В-третьих, двуокись углерода непрерывно диффундирует из крови в альвеолы. И в-четвертых, поступающий в дыхательные пути сухой атмосферный воздух насыщается влагой уже до момента достижения им альвеол.

Увлажнение воздуха в дыхательных путях. В табл. 39–1 видно, что атмосферный воздух состоит почти полностью из азота и кислорода, в нормальных условиях он практически не содержит двуокиси углерода и в нем очень мало паров воды. Однако, как только атмосферный воздух входит в дыхательные пути, он вступает в контакт с жидкостями, покрывающими дыхательные поверхности. Еще до проникновения в альвеолы он полностью увлажняется.

Парциальное давление паров воды при нормальной температуре тела 37°С составляет 47 мм рт. ст., и эта величина также является парциальным давлением паров воды в альвеолярном воздухе. Общее давление газов в альвеолах не может подниматься выше атмосферного давления (760 мм рт. ст. на уровне моря), поэтому водяные пары просто увеличивают разведение других газов во вдыхаемом воздухе. В табл. 39–1 также видно, что увлажнение воздуха снижает парциальное давление кислорода в атмосферном воздухе на уровне моря со среднего значения 159 до 149 мм рт. ст. в увлажненном воздухе и парциальное давление азота — с 597 до 563 мм рт. ст., соответственно.

Скорость обновления альвеолярного воздуха атмосферным воздухом

Средняя функциональная остаточная емкость (объем воздуха, оставшегося в легких после нормального выдоха) у мужчин составляет около 2300 мл (см. главу 37). Но с каждым новым спокойным вдохом в легкие приходит только 350 мл нового воздуха и выходит столько же использованного альвеолярного воздуха. Отсюда следует, что с каждым вдохом только 1/7 часть общего объема альвеолярного воздуха заменяется новой порцией атмосферного воздуха, поэтому для замены большей части альвеолярно-

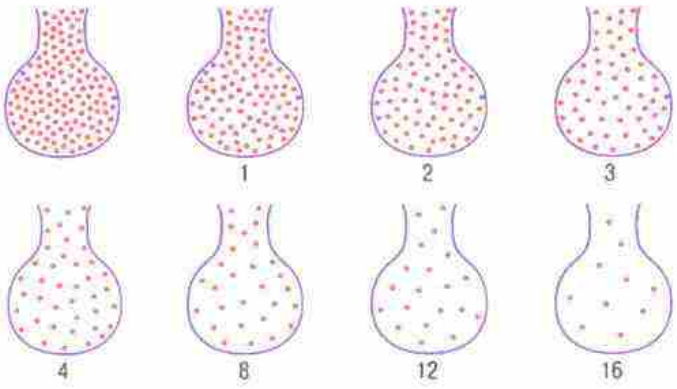


Рис. 39–2

Выход газа из альвеол во время последовательных дыхательных циклов

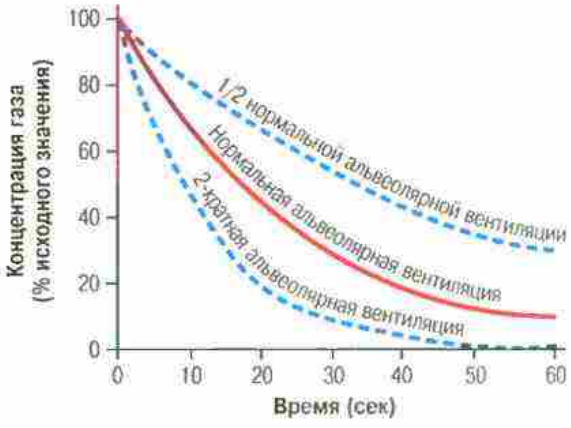


Рис. 39–3

Скорость удаления избытка газа из альвеол

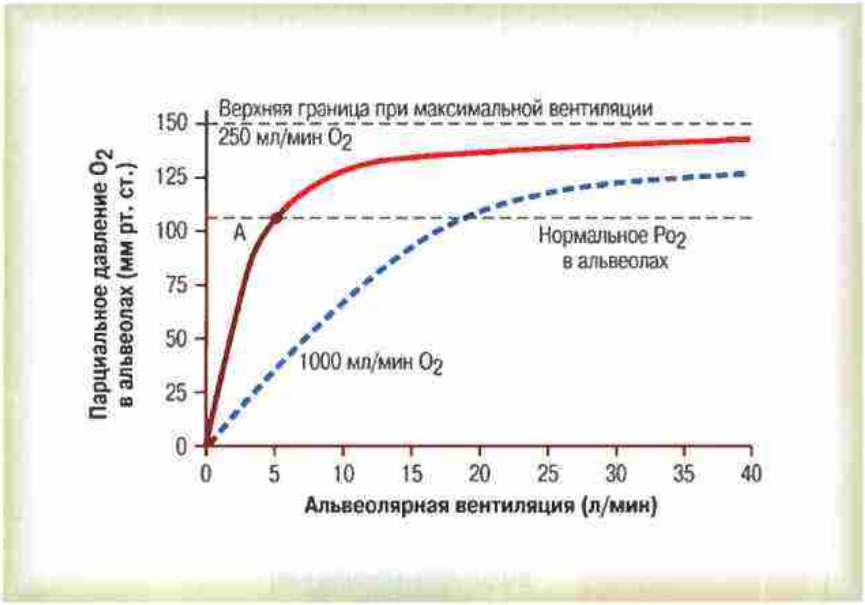


Рис. 39–4

Влияние альвеолярной вентиляции на P_{O_2} в альвеоле при разной величине скорости абсорбции кислорода из альвеол (250 мл/мин и 1000 мл/мин). Точка А — оптимальная точка

го воздуха потребуется много вдохов. Малая скорость обновления альвеолярного воздуха наглядно показана на рис. 39–2, где в альвеолах присутствует избыток газа, который не был полностью удален из них и после 16 дыхательных циклов.

На рис. 39–3 приведен график скорости удаления избытка газа из альвеол в нормальных условиях. Видно, что при спокойной альвеолярной вентиляции за 17 сек выводится около половины объема газа. Если объем альвеолярной вентиляции составлял только 1/2 нормы, то половина объема газа удалялась за 34 сек, а в случае, когда скорость вентиляции удваивалась, для удаления половины объема газа потребовалось около 8 сек.

Значение медленной замены альвеолярного воздуха. Медленная замена альвеолярного воздуха имеет большое значение для предотвращения внезапных изменений концентрации газов в крови. Это намного повышает стабильность механизмов, контролирующих процесс дыхания, и помогает предотвращать чрезмерные повышения и снижения оксигенации тканей, концентрации двуокиси углерода в тканях и pH тканей при временной остановке дыхания.

Концентрация и парциальное давление кислорода в альвеолах

Кислород постоянно абсорбируется из альвеол в кровь легочных капилляров, и также постоянно поступают из атмосферы в альвеолы новые порции кислорода. Чем быстрее абсорбируется кислород, тем ниже становится его концентрация в альвеолах. И наоборот, чем быстрее вдыхается кислород из атмосферы, тем выше становится его концентрация в альвеолах. Таким образом, концентрация кислорода в альвеолах, а

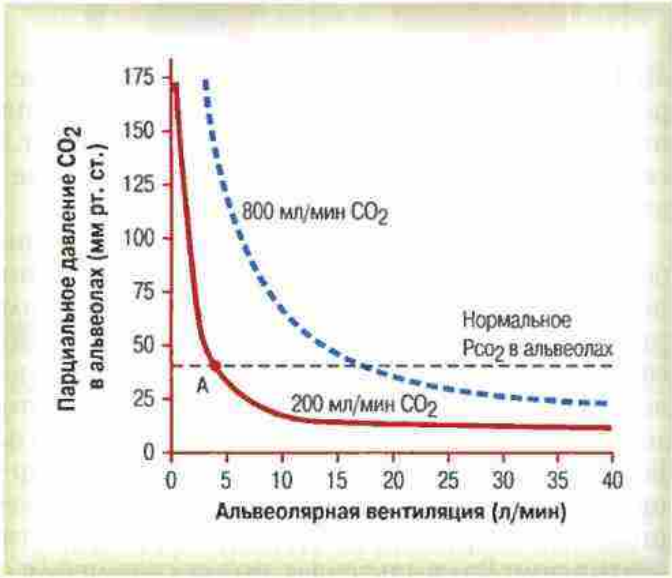


Рис. 39–5

Влияние альвеолярной вентиляции на P_{CO_2} в альвеоле при разной величине скорости выведения двуокиси углерода из крови (800 мл/мин и 200 мл/мин). Точка А — оптимальная точка

также его парциальное давление контролируются: (1) скоростью абсорбции кислорода в кровь; (2) скоростью доставки новых порций кислорода в легкие путем вентиляции.

На рис. 39–4 показано влияние альвеолярной вентиляции и скорости абсорбции кислорода в кровь на альвеолярное парциальное давление кислорода (P_{O_2}). Одна кривая представляет абсорбцию кислорода со скоростью 250 мл/мин, другая — со скоростью 1000 мл/мин. При нормальной величине вентиляции (4,2 л/мин) и потреблении кислорода 250 мл/мин рабочей точкой на рис. 39–4 является точка А. На рисунке также видно, что при абсорбции кислорода в ко-

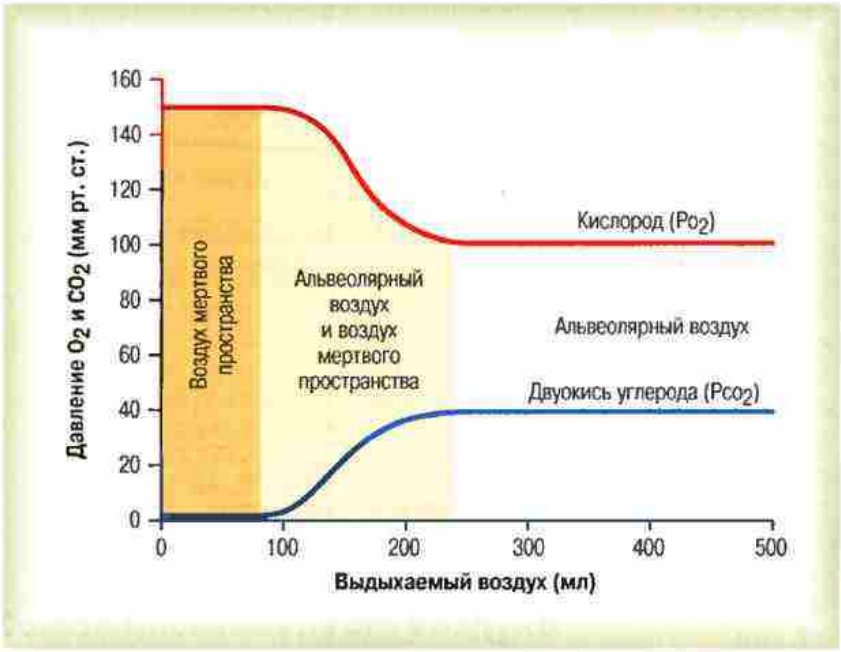


Рис. 39–6

Парциальные давления кислорода и двуокиси углерода в разных порциях спокойного выдоха

личестве 1000 мл/мин, как это бывает при умеренной физической нагрузке, для поддержания нормального Po_2 в альвеолах (104 мм рт. ст.) скорость альвеолярной вентиляции должна увеличиться в 4 раза.

На рис. 39–4 также показано, что даже очень большое увеличение альвеолярной вентиляции не может поднять Po_2 в альвеолах выше 149 мм рт. ст., если человек дышит нормальным атмосферным воздухом на уровне моря, т.к. для увлажненного воздуха при таком давлении это значение Po_2 является пределом возможного. Если человек дышит газовой смесью с парциальным давлением кислорода, превышающим 149 мм рт. ст., то при высокой скорости вентиляции Po_2 в альвеолах может сравниться с Po_2 вдыхаемой смеси.

Концентрация и парциальное давление двуокиси углерода в альвеолах

Двуокись углерода образуется в организме человека постоянно и переносится кровью в альвеолы; из альвеол она также постоянно удаляется путем вентиляции. На рис. 35–5 показано влияние альвеолярной вентиляции и двух разных уровней выделения двуокиси углерода (200 и 800 мл/мин) на парциальное давление двуокиси углерода в альвеолах. Нормальная скорость выделения двуокиси углерода составляет 200 мл/мин, и на соответствующей кривой на рис. 39–5 при альвеолярной вентиляции в 4,2 л/мин альвеолярное Pco_2 определяется точкой А, т.е. составляет 40 мм рт. ст.

На рис. 39–5 показаны еще два факта. Во-первых, *альвеолярное Pco_2 растет прямо пропорционально скорости выделения двуокиси углерода*, т.к. при скорости выделения CO_2, равной 800 мл/мин, кривая поднимается выше в 4 раза. Во-вторых, *альвеолярное Pco_2 снижается обратно пропорционально альвеолярной вентиляции*, поэтому концентрация и парциальное давление

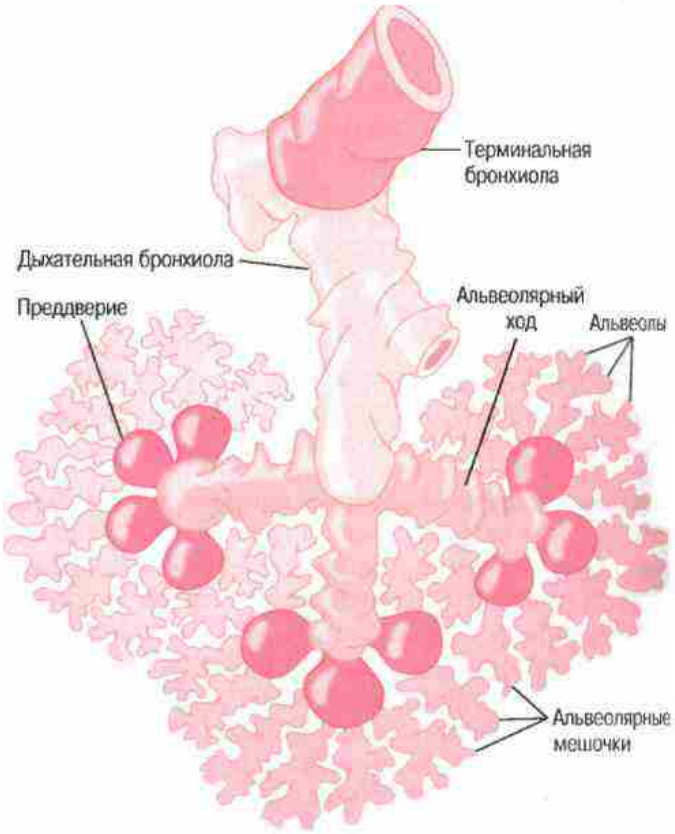


Рис. 39–7

Дыхательная единица [Miller W.S. The Lung. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1947]

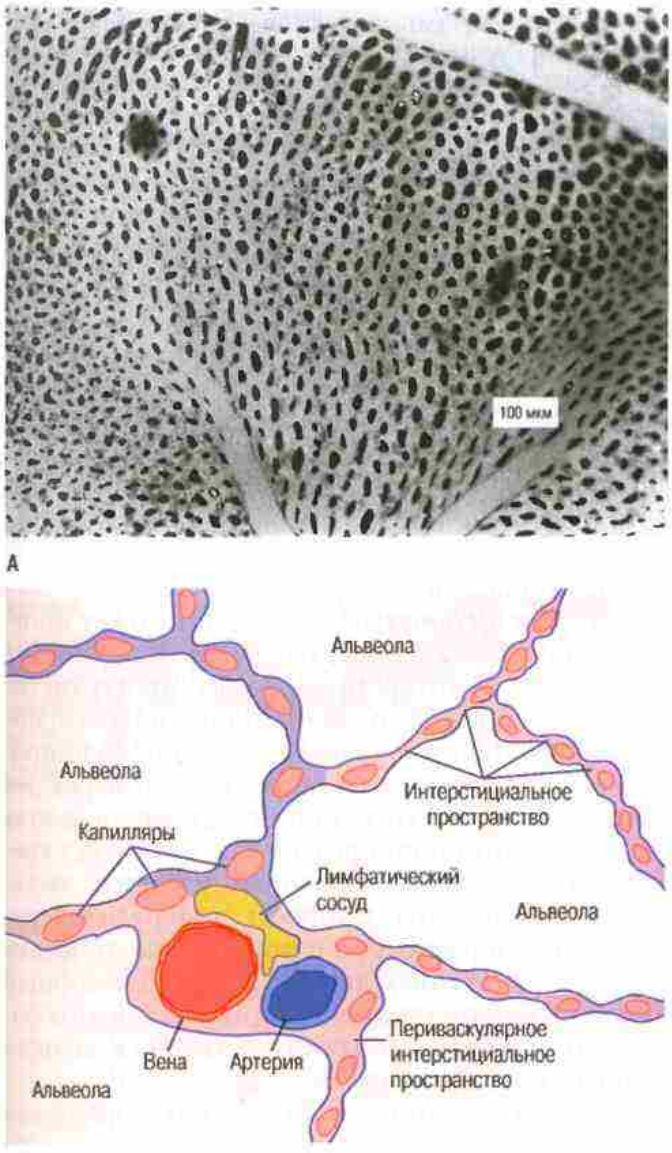


Рис. 39–8

А. Вид поверхности альвеолярной стенки с капиллярами. **Б.** Разрез альвеолярных стенок и сосудов в них [Maloney J.E., Castle B.L. Pressure-diameter relations of capillaries and small blood vessels in frog lung. Respir Physiol 7:150, 1969]

как кислорода, так и двуокиси углерода в альвеолах определяются скоростью абсорбции или выделения этих газов и объемом альвеолярной вентиляции.

Выдыхаемый воздух

Выдыхаемый воздух является смесью воздуха мертвого пространства и альвеолярного воздуха, поэтому его состав определяется: (1) количеством воздуха мертвого пространства; (2) количеством альвеолярного воздуха в этой смеси. На рис. 39–6 показаны прогрессирующие изменения парциального давления кислорода и двуокиси углерода в выдыхаемом воздухе в течение одного выдоха. Первая порция этого воздуха (воздух мертвого пространства дыхательных путей) является типичным увлажненным воздухом (см.

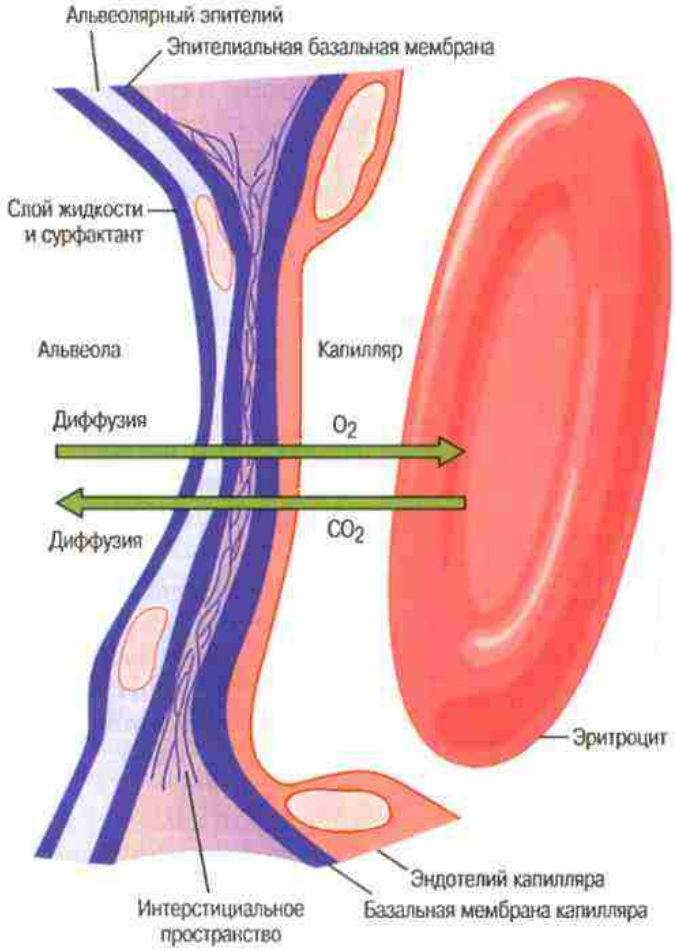


Рис. 39–9

Ультраструктура альвеолярной дыхательной мембраны (разрез)

табл. 39–1). В последующих порциях к воздуху мертвого пространства примешивается все большее количество альвеолярного воздуха, пока из мертвого пространства не вымывается весь воздух, содержавшийся там до начала выдоха. В конце выдоха выходит только альвеолярный воздух, поэтому для сбора альвеолярного воздуха можно просто собрать последнюю порцию выдыхаемого воздуха после форсированного выдоха, вытолкнувшего из мертвого пространства весь воздух, содержащийся там до начала выдоха.

При нормальном выдохе выдыхаемый воздух содержит воздух как из мертвого пространства, так и из альвеол, концентрация и парциальное давление газов в нем приблизительно соответствуют приведенным в табл. 39–1 данным, т.е. они находятся в диапазоне между данными состава альвеолярного воздуха и увлажненного атмосферного воздуха.

Диффузия газов через дыхательную мембрану

Дыхательная единица. На рис. 39–7 показана дыхательная единица (называемая также дыхательной долькой), состоящая из *дыхательной брон-*

хиолы, альвеолярных ходов, преддверий и *альвеол*. В двух легких содержатся около 300 млн альвеол, каждая из них имеет диаметр в среднем около 0,2 мм. Стенки альвеолы очень тонкие, и между альвеолами расположена почти непрерывная сеть из соединяющихся между собой капилляров (рис. 39–8). Из-за большого пространства переплетенных капилляров о кровотоке в стенках альвеол иногда говорят, как о «слое» текущей крови. Очевидно, что альвеолярные газы находятся на очень близком расстоянии от крови в легочных капиллярах. Обмен газов между альвеолярным воздухом и кровью происходит не только в самих альвеолах, но и во всех терминальных частях легких. Все участвующие в этом мембраны вместе называют *дыхательной мембраной*, или *легочной мембраной*.

Дыхательная мембрана. На рис. 39–9 слева показана ультраструктура разреза респираторной мембраны, а справа — эритроцит. Показана диффузия кислорода из альвеолы в эритроцит и диффузия двуокиси углерода в противоположную сторону. Обратите внимание на слои, составляющие дыхательную мембрану.

1. Слой жидкости, выстилающий альвеолу и содержащий сурфактант, снижающий поверхностное натяжение альвеолярной жидкости.
2. Составленный из тонких эпителиальных клеток альвеолярный эпителий.
3. Эпителиальная базальная мембрана.
4. Тонкое интерстициальное пространство между альвеолярным эпителием и мембраной капилляра.
5. Базальная мембрана капилляра, которая во многих местах сливается с базальной мембраной альвеолярного эпителия.
6. Эндотелий капилляра.

Несмотря на большое количество слоев, общая толщина дыхательной мембраны в некоторых местах не превышает 0,2 мкм, а в среднем составляет около 0,6 мкм, кроме мест, где расположены клеточные ядра. В гистологических исследованиях было установлено, что общая площадь поверхности дыхательной мембраны у здорового взрослого мужчины составляет около 70 м^2. Общее количество крови в капиллярах легких колеблется от 60 до 140 мл. Представив это малое количество крови распределенным на всю площадь пола в помещении размером в 70 м^2, легко понять, почему дыхательный обмен кислорода и двуокиси углерода происходит с такой быстротой.

Средний диаметр легочных капилляров составляет около 5 мкм, и это означает, что эритроциты должны продавливаться через них. Обычно мембрана эритроцита соприкасается со стенкой капилляра, поэтому кислород и двуокись углерода при диффузии из альвеолы в эритроцит не должны проходить через значительное количество плазмы, что также увеличивает скорость диффузии.

Факторы, влияющие на скорость диффузии газов через дыхательную мембрану

Возвращаясь к приведенным ранее разъяснениям механизмов диффузии газов в воде, можно сказать, что те же принципы и математические формулы можно использовать при объяснении диффузии газов через дыхательную мембрану. Факторами, определяющими скорость прохождения газа через мембрану, являются: (1) *толщина мембраны*; (2) *площадь поверхности мембраны*; (3) *коэффициент диффузии газа в мембране*; (4) *градиент парциального давления газа* между двумя сторонами мембраны.

Толщина дыхательной мембраны может иногда становиться больше, например в результате появления в интерстициальном пространстве мембраны и в альвеолах отечной жидкости, поэтому дыхательные газы должны диффундировать не только через мембрану, но и через эту жидкость. Кроме того, при некоторых болезнях легких возникает фиброз легких, что может увеличивать толщину некоторых участков дыхательной мембраны. Скорость диффузии через мембрану обратно пропорциональна толщине мембраны, поэтому любой фактор, способный увеличить нормальную толщину мембраны более чем в 2–3 раза, может существенно изменить процесс обмена газов.

Площадь поверхности дыхательной мембраны может значительно уменьшаться при воздействии многих факторов. Например, удаление одного легкого уменьшает общую площадь дыхательной мембраны в 2 раза. При *эмфиземе* многие альвеолы соединяются, и альвеолярные стенки разрушаются. Образуются новые альвеолярные камеры, которые намного больше обычных, но общая площадь поверхности дыхательной мембраны часто снижается примерно в 5 раз из-за разрушения альвеолярных стенок. Когда общая площадь поверхности снижается до 1/3–1/4 доли нормальной поверхности, обмен газов через мембрану *даже в условиях покоя* сильно замедляется, а во время спортивных соревнований и других больших физических нагрузок даже малейшее уменьшение площади поверхности легких может вызвать серьезные нарушения дыхательного газообмена.

Величина *коэффициента диффузии* при переходе каждого газа через дыхательную мембрану находится в прямой зависимости от растворимости газа в мембране и в обратной зависимости от *квадратного корня молекулярной массы* этого газа. Скорость диффузии газа в дыхательной мембране по причинам, объясненным ра-

нее, почти равна таковой в воде, поэтому при данном градиенте давления двуокись углерода диффундирует примерно в 20 раз быстрее, чем кислород, а кислород — в 2 раза быстрее азота.

Градиент давления между сторонами дыхательной мембраны представляет собой разницу между парциальным давлением газа в альвеолах и капиллярной крови легких. Парциальное давление является мерой общего количества молекул данного газа, которые ударяются о единицу площади альвеолярной поверхности мембраны в единицу времени. Напряжение газа в крови — это количество молекул, стремящихся к выходу из крови в обратном направлении, поэтому разница между этими давлениями является мерой *суммарной тенденции* движения молекул газа через мембрану. Если парциальное давление газа в альвеолах больше, чем его напряжение в крови, как это бывает с кислородом, диффузия совершается в направлении из альвеол в кровь; если напряжение газа в крови больше его парциального давления в альвеолах, что справедливо для двуокиси углерода, то происходит диффузия газа из крови в альвеолы.

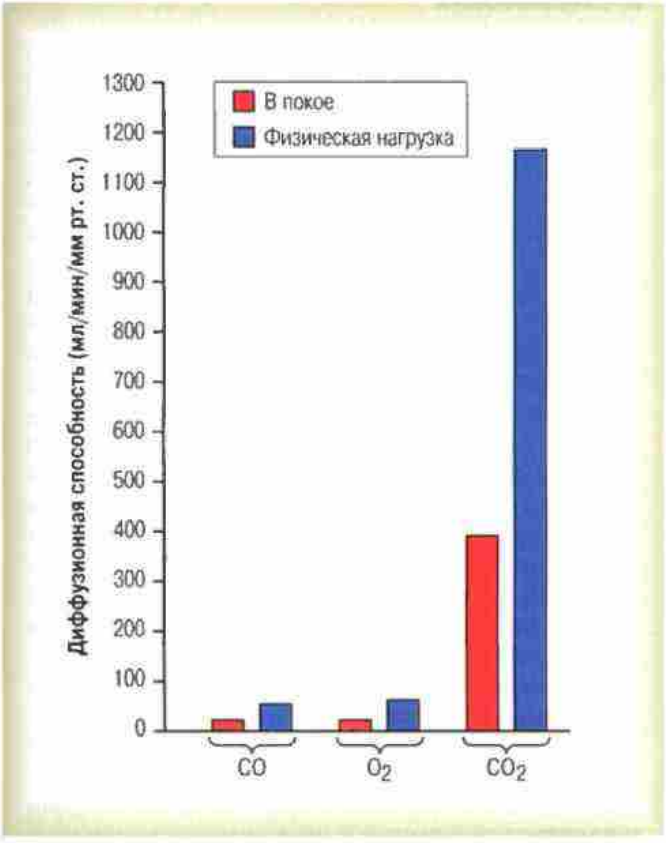


Рис. 39–10

Объемы диффузии моноксида углерода, кислорода и двуокиси углерода в нормальных легких во время покоя и физической нагрузки

Диффузионная емкость дыхательной мембраны

Способность дыхательной мембраны участвовать в газообмене между альвеолярным воздухом и кровью в легких выражается в количественном отношении как *диффузионная емкость дыхательной мембраны*, которую определяют как *объем газа, диффундирующий через мембрану при разнице в парциальном давлении в 1 мм рт. ст. за 1 мин.* Все приведенные ранее факторы, способные повлиять на диффузию через дыхательную мембрану, оказывают влияние и на диффузионную емкость.

Диффузионная емкость для кислорода. В среднем у молодого мужчины в условиях покоя *диффузионная емкость для кислорода* равняется *21 мл/мин/мм рт. ст.* Что это означает в функциональном смысле? Средняя величина градиента давления кислорода на дыхательной мембране во время нормального спокойного дыхания составляет около 11 мм рт. ст. Умножив градиент давления на диффузионную емкость мембраны (11×21), узнаем, что через дыхательную мембрану в каждую минуту диффундируют около 230 мл кислорода; это равно скорости потребления кислорода человека в состоянии покоя.

Изменение диффузионной емкости для кислорода во время физической нагрузки. Во время напряженной физической работы или в других условиях, значительно увеличивающих кровоток в легких и альвеолярную вентиляцию, диффузионная емкость для кислорода у молодых мужчин может максимально подняться до 65 мл/мин, что в 3 раза превышает диффузионную емкость в покое. Такой подъем вызывается несколькими факторами. Среди них: (1) включение многих ранее закрытых легочных капилляров или дополнительное расширение уже работающих, что увеличивает площадь поверхности, контактирующей с кровью, куда может диффундировать кислород; (2) улучшение соотношения вентиляции альвеол и перфузии альвеолярных капилляров кровью, т.е. *вентиляционно-перфузионный коэффициент*, который будет подробно рассмотрен далее в этой главе. Таким образом, во время физической работы оксигенация крови повышается за счет не только увеличения альвеолярной вентиляции, но и более высокой диффузионной емкости дыхательной мембраны, улучшающей транспорт кислорода в кровь.

Диффузионная емкость для двуокиси углерода. Диффузионная емкость для двуокиси углерода еще никогда не была измерена напрямую из-за технической сложности: двуокись углерода диффундирует через дыхательную мембрану настолько быстро, что P_{CO_2} в крови и P_{CO_2} в альвеолярном

воздухе различаются ничтожно мало (в среднем менее чем на 1 мм рт. ст.) и имеющиеся технические средства не способны к измерению таких малых величин.

Однако изучение диффузии других газов показало, что диффузионная емкость изменяется в связи с диффузионным коэффициентом данного газа. Коэффициент диффузии двуокиси углерода превышает диффузионный коэффициент кислорода более чем в 20 раз, поэтому можно ожидать, что диффузионная емкость двуокиси углерода в условиях покоя составит около 400–450 мл/мин/мм рт. ст. и во время физической нагрузки — около 1200–1300 мл/мин/мм рт. ст. На рис. 39–10 сравниваются полученные путем измерения или расчета диффузионные емкости моноксида углерода, кислорода и двуокиси углерода в условиях покоя и физической нагрузки, видна очень большая диффузионная емкость двуокиси углерода и влияние физической нагрузки на диффузионную емкость каждого из этих газов.

Измерение диффузионной емкости. Метод моноксида углерода. Диффузионная емкость кислорода может быть рассчитана на основе измерения следующих показателей: (1) P_{O_2} в альвеолярном воздухе; (2) P_{O_2} в крови легочных капилляров; (3) количества поглощенного кровью кислорода. Однако измерение P_{O_2} в капиллярной крови легких настолько сложно и неточно, что на практике диффузионную емкость кислорода прямым способом не измеряют, хотя это делают в экспериментах.

Для исключения трудностей прямого измерения диффузионной емкости кислорода физиологи обычно вместо этого измеряют диффузионную емкость моноксида углерода и на основе полученных данных рассчитывают диффузионную емкость кислорода. Принцип этого метода заключается в следующем. В альвеолы вводят небольшое количество моноксида углерода и измеряют парциальное давление моноксида углерода в соответствующих порциях. Давление моноксида углерода в крови близко к нулю, т.к. гемоглобин соединяется с этим газом с такой высокой скоростью, что давление просто не успевает развиваться, поэтому градиент давления моноксида углерода на дыхательной мембране равняется его парциальному давлению в пробе альвеолярного воздуха. Далее, измерив объем поглощенного за короткий период моноксида углерода и разделив полученную величину на парциальное давление моноксида углерода в альвеолярном воздухе, получают точную величину диффузионной емкости моноксида углерода.

Поскольку диффузионный коэффициент кислорода в 1,23 раза больше, чем диффузионный коэффициент моноксида углерода, полученную величину диффузионной емкости моноксида углерода умножают на 1,23. Таким образом, если средняя величина диффузионной емкости моноксида углерода у молодых мужчин в условиях

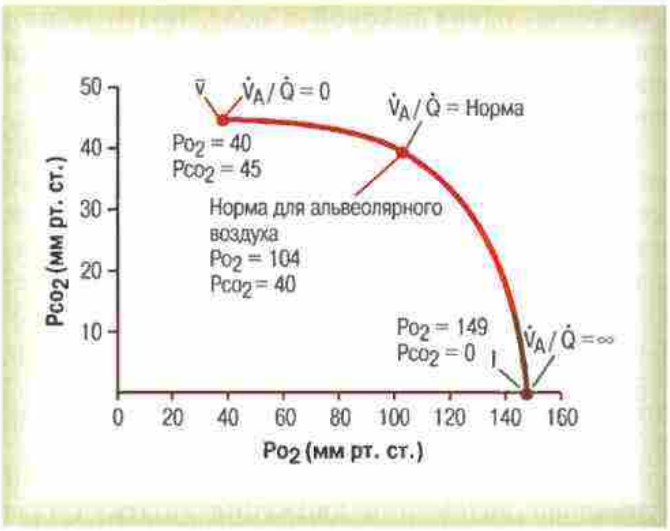


Рис. 39–11

Диаграмма нормальных величин P_{O_2}–P_{CO_2}, $\dot{V}_A/\dot{Q}$

покоя составляет 17 мл/мин/мм рт. ст., то диффузионная емкость кислорода больше в 1,23 раз, т.е. 21 мл/мин/мм рт. ст.

Влияние вентиляционно-перфузионного коэффициента на концентрацию газа в альвеолах

В начале этой главы мы узнали, что P_{O_2} и P_{CO_2} в альвеолах определяется двумя факторами: (1) скоростью альвеолярной вентиляции; (2) скоростью перехода кислорода и двуокиси углерода через дыхательную мембрану. Предполагают, что все альвеолы вентилируются в равной степени и кровоток в альвеолярных капиллярах одинаков во всех альвеолах. Однако некоторые участки легких при хорошей вентиляции почти лишены кровотока, а другие — могут иметь великолепный кровоток при малой или отсутствующей вентиляции. Это в некоторой степени возможно даже в нормальных условиях, но чаще выявляется при различных болезнях легких. В обоих случаях серьезно пострадает газообмен через дыхательную мембрану и человек может испытывать тяжелое нарушение дыхания, несмотря на нормальные показатели *общей вентиляции* и *общего кровотока* в легких, наряду с различными показателями вентиляции и кровотока в разных частях легких. Для лучшего понимания изменений дыхания, возникающих при нарушении соответствия альвеолярной вентиляции и альвеолярного кровотока, была выработана специальная количественная концепция, названная *вентиляционно-перфузионным коэффициентом.*

Вентиляционно-перфузионный коэффициент обозначают количественно как $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Если $\dot{V}_A$ (альвеолярная вентиляция) для данной альвеолы и $\dot{Q}$ (кровоток) в этой же альвеоле имеют нормальную величину, то вентиляционно-перфузи-

онный коэффициент $\dot{V}_A/\dot{Q}$ также называют нормальным. Если альвеолярная вентиляция ($\dot{V}_A$) равна нулю, но в альвеоле имеется перфузия ($\dot{Q}$), то $\dot{V}_A/\dot{Q}$ тоже равняется нулю. Если же при адекватной вентиляции ($\dot{V}_A$) наблюдается нулевая перфузия, то $\dot{V}_A/\dot{Q}$ равняется бесконечности. При коэффициенте, равном нулю или бесконечности, в этих альвеолах нет газообмена через дыхательную мембрану. Перейдем к разъяснению процесса дыхания в этих крайних случаях.

Парциальное давление кислорода и двуокиси углерода в альвеоле в случае, когда $\dot{V}_A/\dot{Q}$ равно нулю. При $\dot{V}_A/\dot{Q}$, равном нулю, т.е. при отсутствии какой-либо альвеолярной вентиляции, воздух в альвеоле приходит в равновесие с кислородом и двуокисью углерода, находящимися в крови, т.к. эти газы распределяются между кровью и альвеолярным воздухом. Кровь в капиллярах является венозной кровью, возвращающейся к легким из системного кровообращения, поэтому альвеолярные газы уравновешиваются с газами венозной крови. В главе 40 мы узнаем, что в нормальной венозной крови ($\bar{v}$) P_{O_2} составляет 40 мм рт. ст. и P_{CO_2} — 45 мм рт. ст., поэтому величины парциального давления этих двух газов являются нормальными для альвеол, в которых имеется кровоток, но нет вентиляции.

Парциальное давление кислорода и двуокиси углерода в альвеоле в случае, когда $\dot{V}_A/\dot{Q}$ равно бесконечности. Влияние парциальных давлений альвеолярного газа в случае, когда $\dot{V}_A/\dot{Q}$ равно бесконечности, полностью отличается от их влияния в случае, когда $\dot{V}_A/\dot{Q}$ равно нулю, поскольку теперь отсутствует капиллярный кровоток, уносящий кислород из альвеол и приносящий двуокись углерода в альвеолы. Вместо уравновешивания альвеолярных газов с венозной кровью альвеолярный воздух заменяется увлажненным вдыхаемым воздухом, т.е. кислород из вдыхаемого воздуха не уходит в кровь и двуокись углерода не переходит из крови во вдыхаемый воздух. В нормальном вдыхаемом увлажненном воздухе P_{O_2} равняется 149 мм рт. ст. и P_{CO_2} — 0 мм рт. ст., поэтому такими будут и парциальные давления этих двух газов в альвеоле.

Газообмен и парциальные давления газов в альвеолах при нормальном $\dot{V}_A/\dot{Q}$. В случае, когда в альвеоле присутствуют и нормальная вентиляция, и нормальный капиллярный кровоток (нормальная альвеолярная перфузия), обмен кислорода и двуокиси углерода через дыхательную мембрану является почти оптимальным, и альвеолярное P_{O_2} составляет обычно 104 мм рт. ст., т.е. находится в диапазоне между величинами P_{O_2} вдыхаемого воздуха (149 мм рт. ст.) и венозной крови (40 мм рт. ст.). Альвеолярное P_{CO_2} также расположено между двумя экстремальными значениями; в норме оно составляет 40 мм рт. ст., в то время как в венозной крови P_{CO_2} имеет величину 45 мм рт. ст. и во вдыхаемом воздухе — 0 мм рт. ст. Таким образом, в нормальных условиях в альвеолярном воздухе P_{O_2} составляет 104 мм рт. ст. и P_{CO_2} — 40 мм рт. ст.

Диаграмма P_{O_2}–P_{CO_2}, $\dot{V}_A/\dot{Q}$

Приведенные в предыдущих разделах концепции могут быть представлены в графическом виде. На рис. 39–11 изображена диаграмма P_{O_2}–P_{CO_2}, $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Кривая на диаграмме представляет все возможные комбинации P_{O_2} и P_{CO_2} в пределах значений $\dot{V}_A/\dot{Q}$ между нулем и бесконечностью в случае, когда давления газов в венозной крови нормальны и человек дышит воздухом на уровне моря. Так, точка $\bar{v}$ определяет значения P_{O_2} и P_{CO_2} при $\dot{V}_A/\dot{Q}$, равном нулю. P_{O_2} в этой точке равно 40 мм рт. ст. и P_{CO_2} — 45 мм рт. ст., что соответствует их величине в венозной крови.

На другом конце кривой, где $\dot{V}_A/\dot{Q}$ равен бесконечности, точка I обозначает вдыхаемый воздух — P_{O_2} здесь равно 149 мм рт. ст., а P_{CO_2} — 0 мм рт. ст. На кривой обозначена и точка, представляющая нормальный альвеолярный воздух при нормальном $\dot{V}_A/\dot{Q}$. P_{O_2} равняется здесь 104 мм рт. ст. и P_{CO_2} — 40 мм рт. ст.

Концепция физиологического шунта (когда $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ниже нормы)

Когда $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ниже нормы, причиной этого является неадекватная вентиляция, не способная обеспечивать приток кислорода в количестве, необходимом для полной оксигенации протекающей через альвеолярные капилляры крови, поэтому определенная доля проходящей через легочные капилляры крови не оксигенируется. Эту фракцию называют *шунтированной кровью*. Кроме того, определенное дополнительное количество крови проходит через бронхиальные сосуды, не заходя в альвеолярные капилляры (в норме это составляет около 2% сердечного выброса). Эта порция также не оксигенируется и относится к шунтированной крови.

Общее количество шунтированной крови в минуту называют *физиологическим шунтом*. В клинических лабораториях, исследующих легочные функции, величина физиологического шунта измеряется путем определения концентрации кислорода в смешанной венозной крови и в артериальной крови с одновременным определением сердечного выброса. Зная эти величины, можно вычислить величину физиологического шунта с помощью следующей формулы:

$$\frac{\dot{Q}_{PS}}{\dot{Q}_T} = \frac{C_{iO_2} - C_{aO_2}}{C_{iO_2} - C\bar{v}_{O_2}},$$

где $\dot{Q}_{PS}$ — объем шунтированного кровотока в минуту, $\dot{Q}_T$ — сердечный выброс в минуту, C_{iO_2} — концентрация кислорода в артериальной крови при наличии «идеального» вентиляционно-перфузионного соотношения, C_{aO_2} — наличная концентрация кислорода в артериальной крови и $C\bar{v}_{O_2}$ — наличная концентрация кислорода в смешанной венозной крови.

Чем больше физиологический шунт, тем больше *объем крови*, который при прохождении легких *не оксигенируется*.

Концепция физиологического мертвого пространства (когда $\dot{V}_A/\dot{Q}$ выше нормы)

Если в некоторых альвеолах вентиляция большая, а альвеолярный кровоток мал, то в этих альвеолах находится больше кислорода, чем из них может транспортироваться кровотоком. Вентиляцию в таких альвеолах называют *неэффективной.* Вентиляция дыхательных путей — анатомического мертвого пространства — также является неэффективной. Сумму этих двух видов неэффективной вентиляции называют *физиологическим мертвым пространством.* В клинических лабораториях для изучения функционального состояния легких его измеряют при помощи точных определений состава крови и выдыхаемого воздуха, пользуясь так называемым уравнением Бора:

$$\frac{V_{Dphys}}{V_T} = \frac{Paco_2 - P\bar{E}co_2}{Paco_2},$$

где V_{Dphys} — физиологическое мертвое пространство, V_T — дыхательный объем, $Paco_2$ — парциальное давление двуокиси углерода в артериальной крови и $P\bar{E}co_2$ — среднее парциальное давление двуокиси углерода во всем объеме выдыхаемого воздуха.

При большом объеме физиологического мертвого пространства большая часть *вентиляционной работы* является неэффективной из-за того, что большая часть вентилируемого воздуха вообще не доходит до дыхательной мембраны.

Отклонение от нормы вентиляционно-перфузионного коэффициента

Аномалии $\dot{V}_A/\dot{Q}$ в верхней и нижней частях нормальных легких. У здорового человека в положении стоя капиллярный кровоток в верхней части легких, а также альвеолярная вентиляция имеют значительно меньший объем, чем в нижней части. При этом объем кровотока снижается больше, чем объем вентиляции, поэтому в верхушке легкого $\dot{V}_A/\dot{Q}$ примерно в 2,5 раза больше идеального, в результате там возникает средней величины *физиологическое мертвое пространство.*

В другом конце легкого (в нижней части) вентиляция по сравнению с кровотоком слегка снижена, и $\dot{V}_A/\dot{Q}$ составляет только 0,6 от идеального. В этой части легкого небольшая часть крови оксигенируется меньше нормы — налицо явление *физиологического шунта.*

В обоих случаях несоответствие вентиляции и перфузии слегка снижает эффективность работы легких в обмене кислорода и двуокиси углерода. Однако во время физической работы кровоток к верхней части легких значительно возрастает, возникает физиологическое мертвое пространство намного меньшего объема, и эффективность газообмена приближается к оптимальному.

Аномальный $\dot{V}_A/\dot{Q}$ при хроническом обструктивном заболевании легких. У многих курящих со стажем развивается разной степени бронхиальная обструкция; у некоторых это состояние достигает такой степени тяжести, что появляется серьезная задержка альвеолярного воздуха и в результате — эмфизема легких. Эмфизема, в свою очередь, вызывает разрушение стенок многих альвеол. Эти аномалии могут стать причиной возникновения у курящих аномального $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Во-первых, из-за обструкции многих маленьких бронхиол альвеолы за местом обструкции не вентилируются и $\dot{V}_A/\dot{Q}$ приближается к нулю. Во-вторых, в участках легких, где многие стенки альвеол разрушены, но альвеолярная вентиляция продолжается, бóльшая часть этой вентиляции неэффективна из-за неадекватного транспорта газов в кровотоке.

Таким образом, при хроническом обструктивном заболевании легких в некоторых участках легких возникает *значительной величины физиологическое шунтирование,* а в других — *значительной величины физиологическое мертвое пространство.* Оба эти фактора существенно снижают эффективность работы легких как органов газообмена, иногда оставшаяся эффективность может оказаться на уровне только 1/10 нормы. На сегодняшний день именно это является наиболее часто встречающейся причиной легочной недостаточности.

Литература

Albert R., Spiro S., Jett J. Comprehensive Respiratory Medicine. Philadelphia: Mosby, 2002.

Cole R.P. CO_2 and lung mechanical or gas exchange function. Crit Care Med 32:1240, 2004.

Guazzi M. Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role. Chest 124:1090, 2003.

Hsia C.C. Recruitment of lung diffusing capacity: update of concept and application. Chest 122:1774, 2002.

Knight D.A., Holgate S.T. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. Respirology 8:432, 2003.

Otis A.B. Quantitative relationships in steady-state gas exchange. In: Fenn W.Q., Rahn H. (eds): Handbook of Physiology. Sec 3, Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964, p. 681.

Parker J.C., Townsley M.I. Evaluation of lung injury in rats and mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 286:L231, 2004.

Powell F.L., Hopkins S.R. Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange. News Physiol Sci 19:55, 2004.

Rahn H., Farhi E.E. Ventilation, perfusion, and gas exchange—the $\dot{V}_A/\dot{Q}$ concept. In: Fenn W.O., Rahn H. (eds): Handbook of Physiology. Sec 3, Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964, p. 125.

Uhlig S., Taylor A.E. Methods in Pulmonary Research. Basel: Birkhauser Verlag, 1998.

West J.B. Pulmonary Physiology and Pathophysiology: An Integrated, Case-Based Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

West J.B. Pulmonary Physiology — The Essentials. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Williams M.C. Alveolar type I cells: molecular phenotype and development. Annu Rev Physiol 65:669, 2003.

Транспорт кислорода и двуокиси углерода кровью и тканевыми жидкостями

После диффузии *кислорода* из альвеол в капиллярную кровь его дальнейший транспорт в капилляры периферических тканей совершается почти полностью в связанной с гемоглобином форме. Наличие в эритроцитах гемоглобина позволяет крови транспортировать в 30–100 раз больше кислорода, чем могло бы транспортироваться в виде газа, растворенного в водной составляющей крови.

В клетках тканей тела кислород реагирует с разными веществами, формируя большое количество *двуокиси углерода*, который потом входит в капилляры ткани и транспортируется обратно в легкие. Двуокись углерода также связывается с разными химическими веществами, находящимися в крови, что увеличивает транспорт двуокиси углерода в 15–20 раз.

В этой главе представлены физические и химические принципы транспорта кислорода и двуокиси углерода в крови и тканевой жидкости как с количественной, так и качественной стороны.

Транспорт кислорода из легких в ткани тела

В главе 39 мы указали, что газы могут переместиться из одной точки в другую путем диффузии и причиной такого передвижения всегда является наличие градиента парциального давления между этими точками. Так, кислород диффундирует в легких из альвеол в капиллярную кровь, потому что парциальное давление кислорода (P_{O_2}) в альвеолах больше, чем в крови легочных капилляров. В других тканях тела P_{O_2} в капиллярной крови выше, чем в тканях, и это заставляет кислород диффундировать в ткани.

В метаболических процессах клеток кислород используется для образования двуокиси углерода, в результате внутриклеточное давление двуокиси углерода (P_{CO_2}) поднимается до высоких значений, что приводит к диффузии двуокиси углерода в тканевые капилляры. Когда кровь доходит до легких, двуокись углерода диффундирует из крови в альвеолы, т.к. P_{CO_2} в крови легочных капилляров выше, чем в альвеолах. Таким образом, транспорт кислорода и двуокиси углерода кровью зависит как от диффузии, так и от кровотока. Далее рассмотрим количественную сторону факторов, определяющих эти явления.

Диффузия кислорода из альвеол в капиллярную кровь легких

В верхней части рис. 40–1 изображена альвеола, расположенная рядом с легочным капилляром, и показана диффузия молекул кислорода из альвеолярного воздуха в кровь. P_{O_2} в альвеолярной газовой смеси составляет 104 мм рт. ст., а P_{O_2} в венозной крови, входящей в ле-

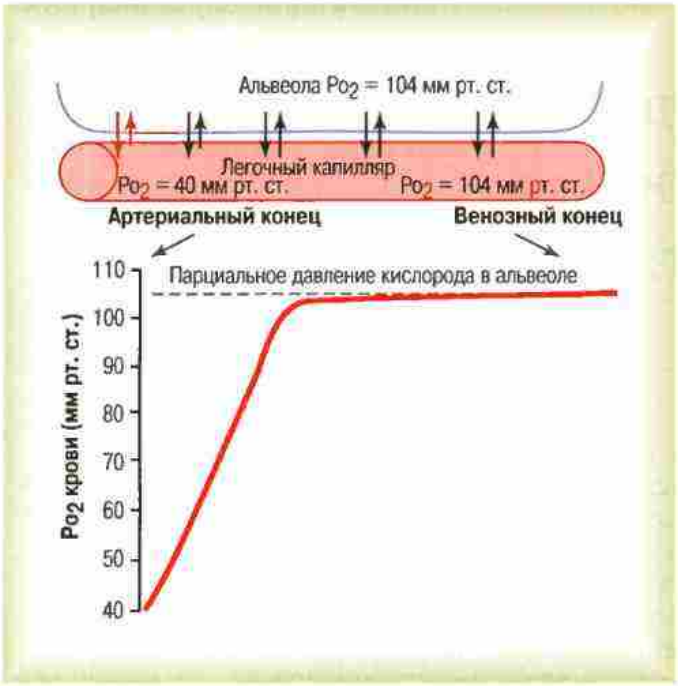


Рис. 40–1

Поглощение кислорода капиллярной кровью в легких (по данным Milhorn H.T. Jr., Pulley P.E. Jr. A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys J. 8:337, 1968)

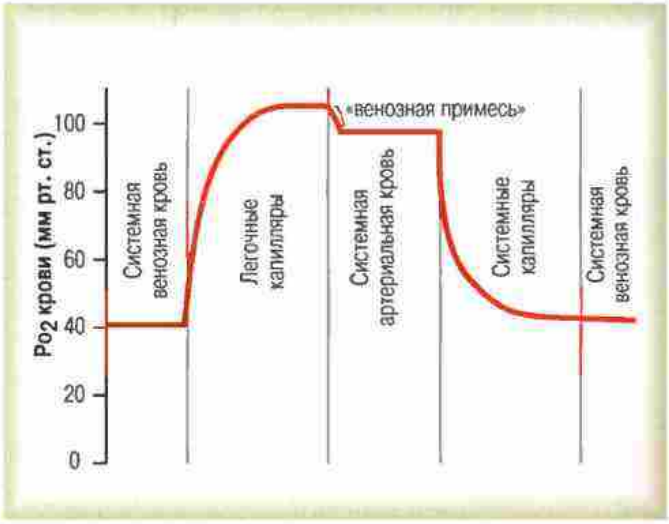


Рис. 40–2

Изменения P_{O_2} в капиллярной крови легких, системной артериальной крови и системной капиллярной крови, демонстрирующие эффект «венозной примеси» (смесь с легочной шунтовой кровью)

гочный капилляр через его артериальный конец, составляет только 40 мм рт. ст., т.к. большое количество кислорода было поглощено из крови во время прохождения ее через периферические ткани. Таким образом, *начальная разница* в парциальном давлении, являющаяся причиной диффузии кислорода в легочные капилляры, составляет 104 – 40, или 64 мм рт. ст. На графике в нижней части рисунка виден резкий подъем P_{O_2} крови во время прохождения ее через капилляр; к моменту прохождения 1/3 длины капилляра P_{O_2} в крови составляет около 104 мм рт. ст., т.е. почти достигает P_{O_2} в альвеолярном воздухе.

Поглощение кислорода кровью в легких во время физической нагрузки. При тяжелой физической нагрузке потребление кислорода может оказаться в 20 раз выше нормы. При этом из-за повышения сердечного выброса при такой нагрузке время прохождения легочного капилляра кровью может сократиться более чем в 2 раза. Однако в силу существования большого фактора надежности для диффузии кислорода через легочную мембрану кровь ко времени выхода из капилляра все же *насыщается* кислородом почти до максимального уровня. Это объясняется следующим.

Во-первых, во время физической нагрузки диффузионный объем кислорода возрастает почти в 3 раза (см. главу 39). Это происходит главным образом из-за увеличения площади поверхности капилляров, участвующих в процессе диффузии, а также из-за приближения вентиляционно-перфузионного коэффициента в верхних частях легких к идеальной величине.

Во-вторых, на рис. 40–1 показано, что при отсутствии физической нагрузки кровь достигает почти полного насыщения кислородом уже после прохождения первой трети легочного капилляра и во время прохождения следующих двух третей обычно в нее добавляется очень мало кислорода. Можно сказать, что в покое кровь остается в легочных капиллярах в 3 раза дольше, чем это необходимо для полного насыщения ее кислородом, поэтому во время физической нагрузки кровь может полностью или почти полностью насыщаться кислородом и после сокращения времени пребывания в капиллярах.

Транспорт кислорода артериальной кровью

Около 98% объема крови, входящей в левое предсердие после прохождения легких, прошло через легочные капилляры и было оксигенировано до P_{O_2}, равного приблизительно 104 мм рт. ст. Оставшиеся 2% объема крови ушли из аорты в бронхиальное кровообращение, которое снабжает в основном глубокие ткани легких, и не вошли в контакт с альвеолярным воздухом. Эту часть кровотока в легких называют *«шунтирующей»*, т.к. она направляется мимо газообменных участков легких. На выходе из легких напряжение кислорода шунтированной крови находится примерно на уровне нормальной системной венозной крови — около 40 мм рт. ст. При смешивании этой крови в легочных венах с оксигенированной кровью из альвеолярных

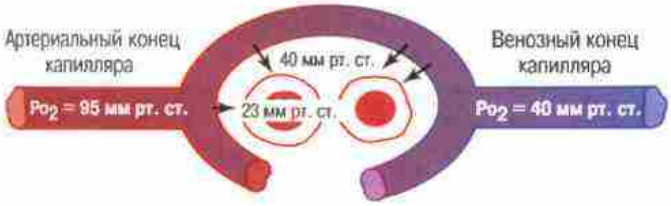


Рис. 40–3

Диффузия кислорода из тканевого капилляра к клеткам (Po_2 в интерстициальной жидкости — 40 мм рт. ст., в клетках ткани — 23 мм рт. ст.)

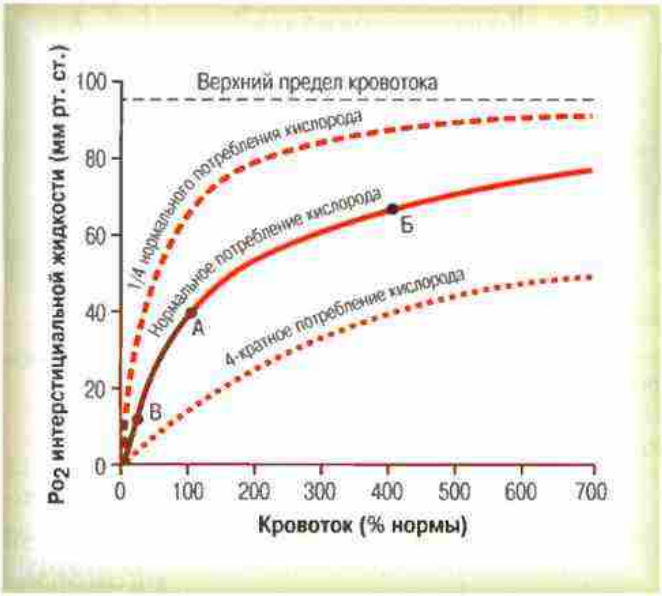


Рис. 40–4

Влияние кровотока и скорости потребления кислорода на Po_2 в ткани

капилляров эта так называемая *венозная примесь* крови приведет к снижению Po_2, входящей в левую половину сердца и выбрасываемой оттуда в аорту крови, примерно до 95 мм рт. ст. Эти изменения Po_2 в крови в разных точках системы кровообращения показаны на рис. 40–2.

Диффузия кислорода из периферических капилляров в тканевую жидкость

При достижении артериальной кровью периферических тканей Po_2 в ней находится на уровне 95 мм рт. ст. На рис. 40–3 видно, что в окружающей тканевые клетки интерстициальной жидкости Po_2 достигает только 40 мм рт. ст. Таким образом, имеется большой градиент давления, под влиянием которого кислород начинает быструю диффузию из капиллярной крови в ткани — настолько быструю, что Po_2 в капиллярах почти сравняется с Po_2 (40 мм рт. ст.) в интерстиции, поэтому Po_2 в крови, покидающей капилляры и поступающей в системные вены, составляет около 40 мм рт. ст.

Влияние скорости кровотока на Po_2 интерстициальной жидкости. Если кровоток через какую-нибудь ткань повышается, в ткань попадает большее количество кислорода, и Po_2 в ткани, соответственно, повышается (рис. 40–4). Обратите внимание, что повышение кровотока до 400% относительно кровотока в покое повышает Po_2 от 40 мм рт. ст. (точка А на рисунке) до 66 мм рт. ст. (точка Б). Однако высшей границей для подъема Po_2 даже при максимальном кровотоке является 95 мм рт. ст., т.к. это является парциальным давлением кислорода в артериальной крови. Соответственно, при понижении кровотока в ткани снижается и Po_2 в ткани (точка В).

Влияние интенсивности тканевого метаболизма на Po_2 интерстициальной жидкости. Если клеткам для метаболизма потребуется больше кислорода, чем обычно, то Po_2 в интерстициальной жидкости снижается. Это влияние также видно на рис. 40–4, где при повышении потребления кислорода клетками прослеживается снижение Po_2 в интерстициальной жидкости и повышение его при снижении потребления.

В итоге величина Po_2 ткани определяется равновесием между: (1) скоростью транспорта кислорода кровью в ткани; (2) скоростью потребления кислорода тканями.

Диффузия кислорода из периферических капилляров в клетки ткани

Клетки непрерывно потребляют кислород. Следовательно, Po_2 в клетках периферических тканей постоянно ниже, чем Po_2 в периферических капиллярах, поэтому нормальное Po_2 внутри клеток может оказаться как низким (5 мм рт. ст.), так и довольно высоким (40 мм рт. ст.) и в среднем (при прямом измерении у низших животных) составляет 23 мм рт. ст. Обычно для полного обеспечения кислородом клеточных процессов вполне достаточно Po_2, равного 1–3 мм рт. ст.

Диффузия двуокиси углерода из клеток периферических тканей в капилляры и из легочных капилляров в альвеолы

Кислород в клетках практически весь превращается в двуокись углерода, в результате в клетке повышается Pco_2. Из-за повышения Pco_2 двуокись углерода диффундирует из клеток в тканевые капилляры и переносится кровью в легкие. Там она диффундирует из легочных капилляров в альвеолы и выводится из легких.

Таким образом, в каждой точке транспортного конвейера направление диффузии двуокиси углерода прямо противоположно направлению диффузии кислорода. Но в процессе диффузии двуокиси углерода и кислорода имеется одно большое различие: *скорость диффузии двуокиси*

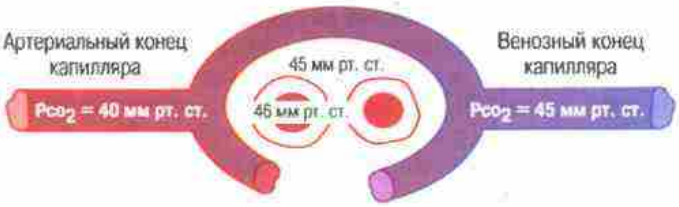


Рис. 40–5

Связывание двуокиси углерода кровью в тканевых капиллярах (P_{CO_2} в клетках ткани — 46 мм рт. ст., в интерстициальной жидкости — 45 мм рт. ст.)

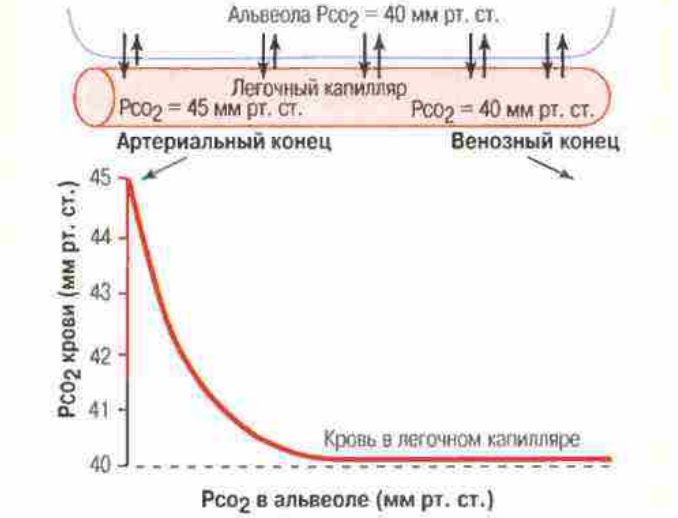


Рис. 40–6

Диффузия двуокиси углерода из капиллярной крови в альвеолу (по данным Milhorn H.T. Jr., Pulley P.E. Jr. A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys J. 8:337, 1968)

углерода примерно в 20 раз выше, чем скорость диффузии кислорода, поэтому градиенты давления, необходимые для диффузии двуокиси углерода, в каждой точке намного меньше таковых для диффузии кислорода. Парциальное давление CO_2 в разных точках имеет приблизительно следующие значения.

1. P_{CO_2} внутри клетки равно 46 мм рт. ст., P_{CO_2} в интерстициальной ткани — 45 мм рт. ст. Таким образом, градиент составляет только 1 мм рт. ст. (рис. 40–5).
2. P_{CO_2} в артериальной крови, поступающей в ткани, равно 40 мм рт. ст., P_{CO_2} в венозной крови, покидающей ткани, — 45 мм рт. ст. Таким образом, P_{CO_2} крови в тканевых капиллярах практически уравновешивается с P_{CO_2} в интерстициальной ткани (45 мм рт. ст.).
3. P_{CO_2} крови, поступающей в артериальный конец легочных капилляров, равно 45 мм рт. ст.;

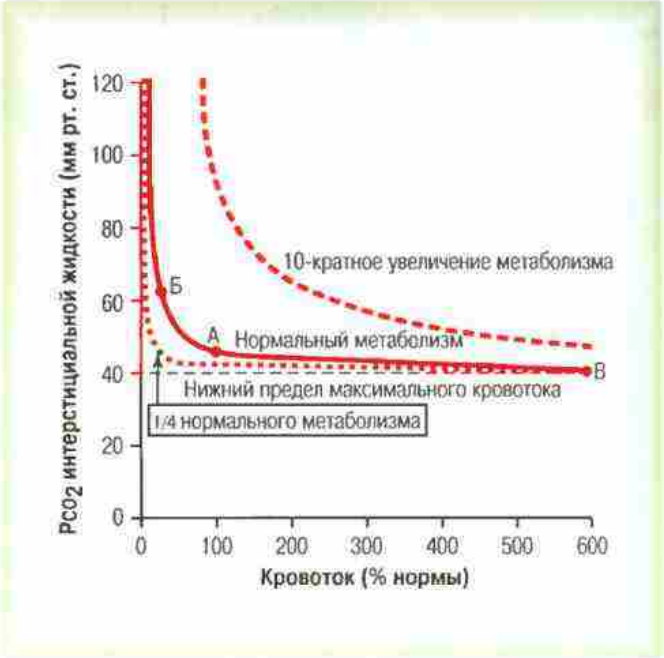


Рис. 40–7

Влияние кровотока и скорости метаболизма на P_{CO_2} в периферической ткани

P_{CO_2} в альвеолярном воздухе — 40 мм рт. ст. Таким образом, для обеспечения всей необходимой диффузии двуокиси углерода из легочных капилляров в альвеолы достаточно градиента парциального давления двуокиси углерода, равного 5 мм рт. ст. Далее (рис. 40–6) P_{CO_2} в крови легочных капилляров падает и становится практически равным P_{CO_2} в альвеолярном воздухе (40 мм рт. ст.) прежде, чем эта кровь пройдет через первую треть капилляра. Такую же картину мы наблюдали ранее при рассмотрении процесса диффузии кислорода, но только в противоположном направлении.

Влияние интенсивности метаболизма ткани и тканевого кровотока на P_{CO_2} интерстициальной ткани. Капиллярный кровоток в ткани и метаболизм ткани оказывают на P_{CO_2} действие, противоположное их влиянию на P_{O_2} в ткани. На рис. 40–7 показано, что:

1. Снижение кровотока от нормального уровня (точка А) до 1/4 нормы (точка Б) приводит к повышению P_{CO_2} в периферической ткани от нормы 45 мм рт. ст. до 60 мм рт. ст., а повышение кровотока в 6 раз относительно нормы (точка В) снижает P_{CO_2} в интерстициальной ткани от 45 мм рт. ст. до 41 мм рт. ст., что почти равно P_{CO_2} во входящей в тканевые капилляры артериальной крови (40 мм рт. ст.).
2. Повышение интенсивности метаболизма ткани в 10 раз намного повышает P_{CO_2} в интерстициальной жидкости при всех уровнях кровотока, а снижение метаболизма до 1/4 от

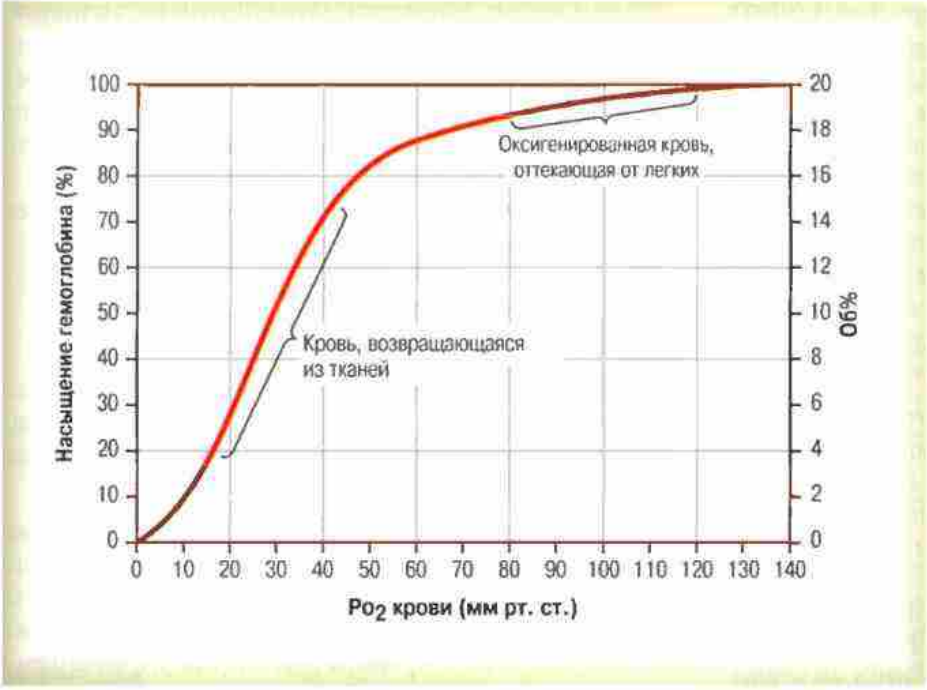


Рис. 40–8

Кривая диссоциации оксигемоглобина

нормального уровня вызывает падение P_{CO_2} в интерстициальной жидкости примерно до 41 мм рт. ст., что близко к уровню P_{CO_2} в артериальной крови (40 мм рт. ст.).

Роль гемоглобина в транспорте кислорода

Обычно из легких в ткани переносятся эритроцитами в химической связи с гемоглобином около 97% кислорода. Оставшиеся 3% кислорода транспортируются в физической растворенной форме плазмой крови. Таким образом, в *нормальных условиях* почти весь кислород переносится в ткани, будучи связанным с гемоглобином.

Обратимая связь кислорода с гемоглобином

Химический состав гемоглобина представлен в главе 32, где говорилось, что молекула кислорода легко и обратимо связывается с гемом гемоглобина. При высоком P_{O_2}, как это бывает в легочных капиллярах, кислород связывается с гемоглобином, а при низком P_{O_2}, как в капиллярах тканей, кислород освобождается от связи с гемоглобином. Такой механизм обеспечивает почти весь транспорт кислорода из легких в ткани.

Кривая диссоциации оксигемоглобина. На рис. 40–8 приведена кривая диссоциации оксигемоглобина, демонстрирующая прогрессивный прирост *процентной доли оксигемоглобина* (процента насыщения гемоглобина кислородом) при увеличении P_{O_2} в крови. В крови, покидающей легкие и входящей в системные артерии, напряжение

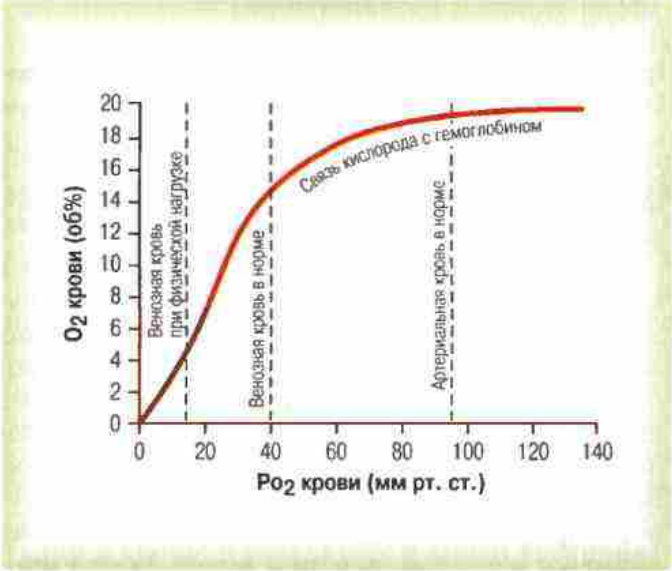


Рис. 40–9

Влияние P_{O_2} крови на количество связанного гемоглобина на 100 мл крови

O_2 обычно составляет примерно 95 мм рт. ст., и на кривой диссоциации видно, что *насыщение системной артериальной крови кислородом составляет 97%.* В нормальной возвращающейся из периферических тканей венозной крови напряжение O_2 составляет около 40 мм рт. ст. и 75% — *насыщение гемоглобина кислородом.*

Максимальное количество кислорода, которое может находиться в связи с гемоглобином крови. В 100 мл крови здорового человека содержится около 15 г гемоглобина, и каждый грамм гемоглобина может связать максимально 1,34 мл кислорода (хими-

чески чистый гемоглобин может связать 1,39 мл кислорода, но примеси типа метгемоглобина снижают это количество). Итак, 15×1,34 = 20,1, значит, в среднем содержащееся в 100 мл количество гемоглобина при 100% насыщении может связать около 20 мл кислорода. Обычно это обозначают как 20 об% (*объемных процентов*). Кривая диссоциации оксигемоглобина может строиться не от процентного насыщения гемоглобина кислородом, а от количества содержания объемных процентов кислорода, как на крайней шкале справа рис. 40–8.

Количество кислорода, высвобождаемого гемоглобином во время прохождения артериальной крови через ткани. В обычных условиях в системной артериальной крови, насыщенной кислородом на 97%, общее количество связанного с гемоглобином кислорода составляет около 19,4 мл на 100 мл крови (рис. 40–9). При прохождении через капилляры ткани этот объем снижается до 14,4 мл (Po_2 — 40 мм рт. ст., насыщение гемоглобина — 75%). Итак, *в нормальных условиях каждые 100 мл крови доставляют от легких к тканям около 5 мл кислорода.*

Транспорт кислорода при тяжелой физической нагрузке. При тяжелой физической работе мышечные клетки потребляют кислород с повышенной скоростью, что может привести к падению Po_2 в интерстициальной жидкости мышцы от нормального уровня 40 мм рт. ст. до 15 мм рт. ст.

При таком низком парциальном давлении в каждых 100 мл крови остается только 4,4 мл связанного с гемоглобином кислорода (см. рис. 40–9). В этом случае каждые 100 мл протекающей крови отдают тканям 19,4 – 4,4, или 15 мл кислорода, т.е. каждый объем крови отдает тканям в 3 раза больше кислорода, чем в покое. Вспомните, что у хорошо тренированных бегунов-марафонцев сердечный выброс может увеличиться в 6–7 раз, чем при покое. Если умножить это увеличение сердечного выброса (6–7 раз) на увеличение высвобождения кислорода в тканях каждым объемом крови (3 раза), получается, что к тканям было доставлено в 20 раз больше кислорода, чем в покое. Далее в этой главе Вы узнаете о существовании других факторов, улучшающих доставку кислорода в ткани во время физической нагрузки, поэтому даже при очень напряженной физической работе наблюдается только очень небольшое снижение Po_2 в мышечной ткани.

Коэффициент использования. Процентный объем крови, отдающей содержащийся в ней кислород при прохождении капилляров ткани, называют *коэффициентом использования*. Из предыдущего обсуждения следует, что в норме он равняется примерно 25%, т.е. 25% оксигемоглобина отдает свой кислород тканям. Во время тяжелой физической нагрузки коэффициент использования может вырасти на 75–85% во всем организме. В некоторых участках, где кровоток чрезвычайно замедлен или скорость метаболизма очень высока, были зарегистрированы коэффициенты использования, приближающиеся к 100%, т.е. кровь отдала тканям практически весь содержащийся в ней кислород.

Способность гемоглобина служить буфером для Po_2 ткани

Гемоглобин необходим для транспорта кислорода в ткани, но кроме этого он выполняет еще одну жизненно важную функцию: работает как кислородный буфер ткани.

Роль гемоглобина в сохранении практически постоянного уровня Po_2 в тканях. В обычных условиях ткани получают около 5 мл кислорода из каждых 100 мл протекающей по тканевым капиллярам крови. Возвращаясь к кривой диссоциации оксигемоглобина на рис. 40–9, можно видеть, что для высвобождения из каждых 100 мл протекающей крови 5 мл кислорода Po_2 должно снижаться примерно до 40 мм рт. ст. В то же время Po_2 в тканях обычно не может подниматься выше 40 мм рт. ст., поскольку тогда гемоглобин не отдает кислород в количестве, необходимом тканям. Таким образом, в нормальных условиях гемоглобин устанавливает верхнюю границу давления кислорода в тканях — около 40 мм рт. ст.

Во время тяжелой физической работы гемоглобин должен доставлять к тканям намного больше кислорода (в 20 раз), но в таких условиях потребуется только небольшое снижение Po_2 в тканях по причинам: (1) крутого наклона кривой диссоциации; (2) увеличения тканевого кровотока из-за снижения Po_2 в них. В этих условиях уже очень небольшое снижение Po_2 вызывает высвобождение большого дополнительного количества кислорода из оксигемоглобина. Отсюда следует, что высвобождение кислорода из оксигемоглобина протекающей крови в диапазоне величин Po_2 в тканях между 15 и 40 мм рт. ст. регулируется автоматически.

При значительном изменении концентрации кислорода в атмосферном воздухе буферное действие гемоглобина стабилизирует Po_2 в тканях практически на постоянном уровне. В норме Po_2 в альвеолах составляет около 104 мм рт. ст., но при подъеме в горы или при полете в самолете оно может легко снижаться более чем на половину. А при вхождении в пространство с повышенным давлением воздуха, например в глубине моря или компрессионной камере, Po_2 в альвеолярном воздухе может повыситься в 10 раз. Но даже при этом Po_2 в тканях меняется ненамного.

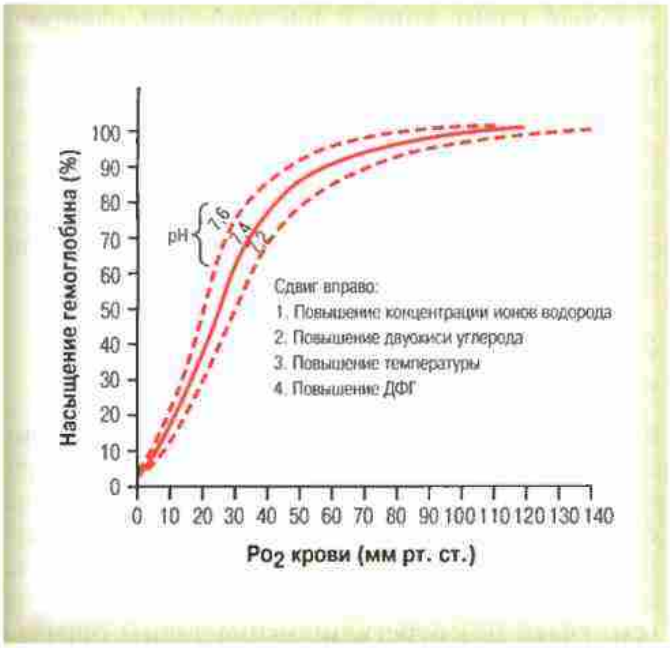


Рис. 40–10

Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо в результате повышения концентрации ионов водорода (снижения pH). ДФГ – 2,3-дифосфоглицерат

На кривой диссоциации оксигемоглобина, приведенной на рис. 40–8, видно, что даже при понижении Po_2 в альвеолах до 60 мм рт. ст. артериальная кровь все еще насыщена кислородом на 89% — т.е. только на 8% ниже нормального насыщения (97%). Далее, ткани все еще получают из 100 мл протекающей крови около 5 мл кислорода; венозное Po_2 при этом снижается до 35 мм рт. ст. (на 5 мм рт. ст. ниже нормы в 40 мм рт. ст.). Таким образом, Po_2 в тканях изменится незначительно, несмотря на значительное снижение Po_2 в альвеолах (от 104 до 60 мм рт. ст.).

При повышении уровня Po_2 в альвеолах до 500 мм рт. ст. максимальное насыщение гемоглобина кислородом не может быть более 100%, т.е. может подниматься только на 3% выше нормального уровня в 97%. В жидкой части крови растворяется только очень малое количество кислорода (см. далее). После прохождения крови через капилляры, где она отдает несколько миллилитров кислорода, Po_2 в капиллярной крови имеет величину только на несколько миллиметров ртутного столба больше, чем в норме (40 мм рт. ст.). Следовательно, Po_2 в альвеолярной крови может колебаться в очень больших пределах — от 60 до 500 мм рт. ст. и более, но при этом Po_2 в периферических тканях будет отличаться от нормы менее чем на несколько миллиметров ртутного столба, что *демонстрирует функцию гемоглобина крови как кислородного буфера тканей.*

Факторы, сдвигающие кривую диссоциации оксигемоглобина. Их значение для транспорта кислорода

Кривые диссоциации оксигемоглобина (см. рис. 40–8 и 40–9) справедливы для нормальной крови со средними показателями. Однако существует ряд факторов, которые могут сдвигать эту кривую в одну или другую сторону, как это показано на рис. 40–10. На рисунке видно, что при некотором закислении крови со снижением pH от нормального уровня 7,4 до 7,2 кривая диссоциации смещается в среднем на 15% вправо, а повышение уровня pH от нормального уровня 7,4 до 7,6 смещает кривую на такое же расстояние влево.

Кроме изменений pH известны и другие факторы, которые могут сдвигать кривую диссоциации. Назовем три, действие которых сдвигает кривую *вправо*: (1) повышение концентрации двуокиси углерода; (2) повышение температуры крови; (3) повышение концентрации 2,3-дифосфоглицерата — метаболически важного фосфата, который в зависимости от метаболических условий присутствует в крови в разных концентрациях.

Повышение снабжения тканей кислородом в случаях, когда двуокись углерода и ионы водорода сдвигают кривую диссоциации оксигемоглобина. Эффект Бора. Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина в ответ на повышение содержания двуокиси углерода и ионов водорода в крови имеет существенное влияние, выражающееся в ускорении высвобождения кислорода из крови в тканях и увеличении оксигенации крови в легких. Это называют эффектом Бора и объясняют его следующим образом. При прохождении крови через ткань двуокись углерода диффундирует из клеток ткани в кровь. В результате в крови увеличивается Po_2, а затем концентрации угольной кислоты (H_2CO_3) и ионов водорода. Эти изменения сдвигают кривую диссоциации оксигемоглобина вправо и вниз (см. рис. 40–10), уменьшая сродство кислорода к гемоглобину, и в результате увеличивается выход кислорода в ткани.

При диффузии двуокиси углерода из крови в альвеолы происходят процессы обратного направления — в результате в крови снижаются Pco_2 и концентрация ионов водорода, сдвигая кривую диссоциации оксигемоглобина влево и вверх. При этом значительно увеличивается количество кислорода, связывающегося с гемоглобином при любом существующем уровне альвеолярного Po_2, что увеличивает транспорт кислорода к тканям.

Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина под влиянием дифосфоглицерата. Нормальное содержание ДФГ в

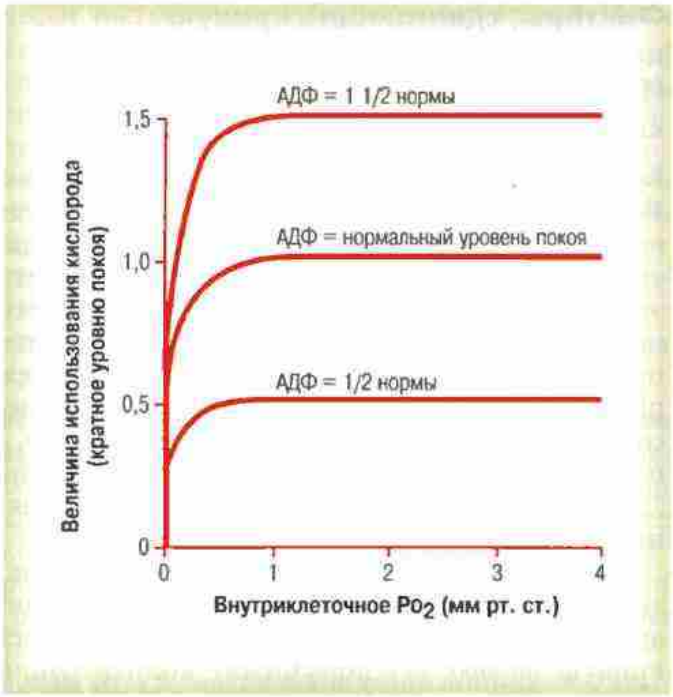


Рис. 40–11

Влияние аденозиндифосфата (АДФ) и Po_2 на величину клеточного потребления кислорода. Обратите внимание, что пока Po_2 внутри клетки остается выше 1 мм рт. ст., фактором, контролирующим скорость потребления кислорода, является концентрация АДФ внутри клетки

крови вызывает постоянный небольшой сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо. В случае гипоксического состояния, продолжающегося более нескольких часов, концентрация ДФГ в крови значительно возрастает, и кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается вправо еще больше. В присутствии такой концентрации ДФГ кислород в тканях высвобождается при Po_2, превышающем нормальный уровень на 10 мм рт. ст., поэтому в некоторых случаях такой механизм с участием ДФГ может оказаться важным для адаптации к гипоксии, особенно если причиной гипоксии является уменьшение в ткани кровотока.

Сдвиг кривой диссоциации во время физической нагрузки. Во время физической нагрузки некоторые факторы вызывают значительный сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, поэтому активные, выполняющие физическую работу мышечные волокна получают дополнительное количество кислорода. В свою очередь, работающие мышцы высвобождают большое количество двуокиси углерода; это в совокупности с действием некоторых других кислот, высвобождающихся мышцами, повышает концентрацию ионов водорода в крови капилляров мышц. Кроме того, во время работы температура мышцы часто повышается на 2–3°С, что может еще больше увеличивать доставку кислорода мышечным волокнам. Все эти факторы вызывают значительный сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина *в крови капилляров мышц* вправо. Сдвиг вправо означает высвобождение кислорода гемоглобином в мышце при достаточно высоком уровне Po_2 (40 мм рт. ст.) даже в случаях, когда из него уже высвободилось 70% кислорода. Сдвиг кривой в другую сторону показывает, что в легких присоединилось дополнительное количество кислорода из альвеолярного воздуха.

Использование кислорода в метаболизме клеток

Влияние внутриклеточного Po_2 на скорость потребления кислорода. Для протекания нормальных внутриклеточных химических реакций требуется небольшая величина давления кислорода внутри клетки. Причина этого заключается в следующем. Системы дыхательных ферментов клетки (см. главу 67) отрегулированы таким образом, что после увеличения Po_2 внутри клетки выше 1 мм рт. ст. концентрация кислорода не является больше фактором, лимитирующим скорость химических реакций. Вместо этого главным лимитирующим фактором становится *концентрация аденозиндифосфата* в клетке. Это влияние показано на рис. 40–11, где сопоставлены внутриклеточное Po_2 и скорость потребления кислорода при разных концентрациях АДФ. Обратите внимание, что в случаях, когда внутриклеточное Po_2 выше 1 мм рт. ст., скорость потребления кислорода становится постоянной для каждой приведенной концентрации АДФ внутри клетки. И наоборот, при изменении концентрации АДФ скорость потребления кислорода изменяется пропорционально изменению концентрации АДФ.

В главе 3 разъяснялось, что при использовании клетками для получения энергии аденозинтрифосфата он превращается в АДФ. Увеличение концентрации АДФ повышает использование кислорода в метаболизме, т.к. кислород, соединяясь с разными питательными веществами, высвобождает энергию, превращающую АДФ обратно в АТФ. *При нормальных условиях деятельности скорость потребления кислорода клетками жестко контролируется скоростью расхода энергии в клетках, т.е. скоростью превращения АТФ в АДФ.*

Влияние диффузионного расстояния (от капилляра до клетки) на потребление кислорода. Клетки ткани редко находятся от капилляра на расстоянии более 50 мкм, и обычно кислород может достаточно легко диффундировать к клетке в количестве, достаточном для нужд метаболизма. Однако иногда некоторые клетки расположены дальше, в результате диффузия кислорода может происходить с такой низкой скоростью, что внутриклеточное Po_2 падает ниже критической

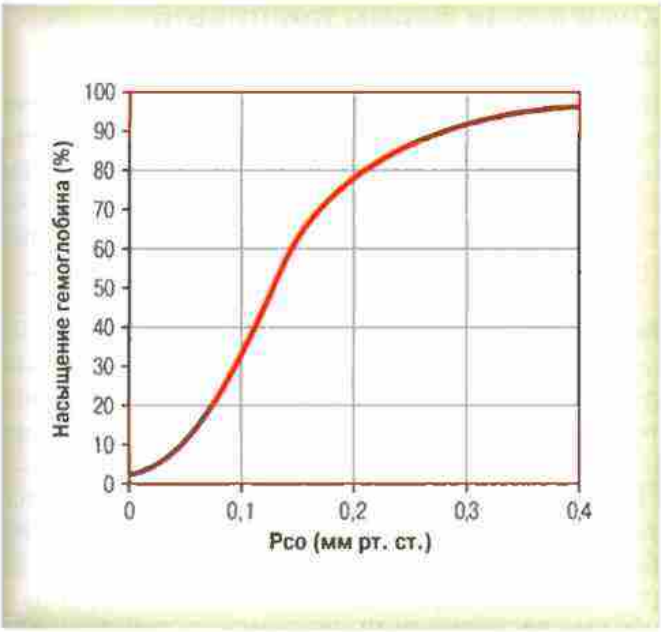


Рис. 40–12

Кривая диссоциации CO гемоглобина. Обратите внимание на крайне низкие давления окиси углерода, при которых он связывается с гемоглобином

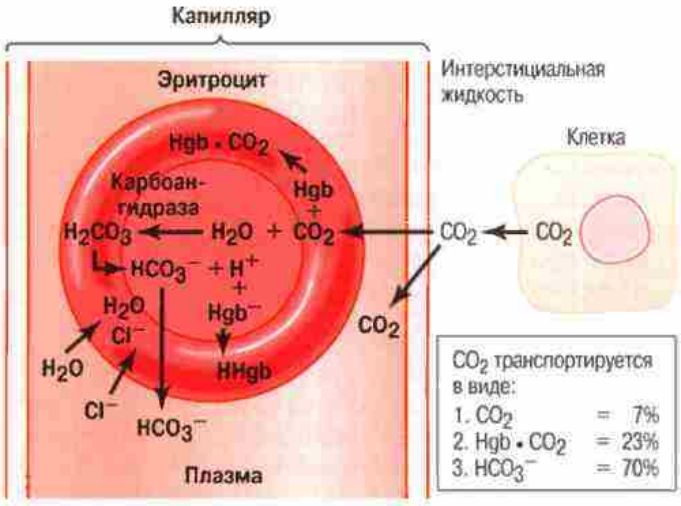


Рис. 40–13

Транспорт двуокиси углерода кровью

величины, необходимой для поддержания внутриклеточного метаболизма на максимальном уровне. В этом случае говорят о *диффузионном ограничении* потребления кислорода клетками, которое уже не лимитируется количеством синтезированного в клетках АДФ. Такое, однако, происходит очень редко и обычно — при наличии патологии.

Влияние кровотока на метаболическое потребление кислорода. Общее количество кислорода, доступное для утилизации в каждую минуту в любой отдельно взятой ткани, определяется: (1) количеством кислорода, которое может транспортироваться в эту ткань в 100 мл крови; (2) скоростью кровотока. При скорости кровотока, равной нулю, количество доступного кислорода также будет равным нулю. Таким образом, бывают случаи, когда из-за снижения скорости кровотока в ткани P_{O_2} в ткани падает ниже критической величины в 1 мм рт. ст., необходимой для внутриклеточного метаболизма. В таких случаях скорость потребления кислорода тканью *определяется кровотоком.*

Состояния, где потребление кислорода лимитируется диффузией или кровотоком, не могут продолжаться долго, т.к. в этих случаях клетки получают меньше кислорода, чем необходимо для продолжения их жизни.

Транспорт кислорода в растворенном виде

При нормальном артериальном P_{O_2} в 95 мм рт. ст. в каждых 100 мл жидкой части крови растворено около 0,29 мл кислорода, а при снижении P_{O_2} в капиллярах ткани до 40 мм рт. ст. в растворенном виде там остается только 0,12 мл кислорода. Другими словами, в нормальных условиях каждые 100 мл артериальной крови переносят к тканям 0,17 мл кислорода в растворенном виде, а в эритроцитах, в связанном с молекулой гемоглобина виде, 100 мл крови переносит 5 мл кислорода. Таким образом, количество кислорода, доставляемого к тканям в растворенном виде, в норме невелико и составляет только около 3% общего количества, в то же время в связи с гемоглобином переносится 97%.

Во время напряженной физической работы, когда доставка кислорода гемоглобином может повыситься до 3 раз, относительная доля переносимого в растворенном виде кислорода составляет только 1,5%. Однако при вдыхании кислорода при очень высоком P_{O_2} в альвеолярном воздухе количество растворенного в крови кислорода может стать намного больше, тогда в тканях окажется лишнее количество кислорода и возникнет «отравление» кислородом, что часто приводит к судорогам и даже смерти. Подробно это состояние будет рассматриваться в главе 44 при обсуждении вдыхания кислорода под высоким давлением при погружении на большие глубины.

Соединение гемоглобина с окисью углерода. Вытеснение кислорода

Окись углерода присоединяется к гемоглобину в той же точке, где и кислород; она может вытеснить кислород из соединения с гемоглобином, снижая таким образом его способность переносить кислород. Прочность связи окиси углерода с гемоглобином превышает прочность связи кислорода с гемоглобином примерно в 250 раз, как

это видно на кривой диссоциации соединения окись углерода–гемоглобин на рис. 40–12. Форма этой кривой почти идентична таковой для оксигемоглобина, но при этом обозначенные на оси абсцисс величины давления окиси углерода составляют только 1/250 таковых на кривой диссоциации оксигемоглобина на рис. 40–8. Парциальное давление окиси углерода в альвеолах, составляющее только 0,4 мм рт. ст., что в 250 раз ниже парциального давления кислорода в альвеолах (100 мм рт. ст.), позволяет окиси углерода на равных «бороться» с кислородом за присоединение к гемоглобину, в результате половина гемоглобина в крови окажется связанной с окисью углерода, а не с гемоглобином. Вследствие этого величина парциального давления окиси углерода в воздухе в 0,6 мм рт. ст. (т.е. при объемной концентрации менее 1/1000) может оказаться смертельной. Даже при большом снижении содержания кислорода в крови во время отравления окисью углерода P_{O_2} крови может оказаться нормальным. От этого вдыхание окиси углерода становится особо опасным, т.к. кровь сохраняет ярко-красный цвет и видимые симптомы гипоксемии — посинение кончиков пальцев или губ (*цианоз*) — отсутствуют. P_{O_2} не снижается, и поэтому не срабатывает механизм обратной связи, который обычно в ответ на недостачу кислорода (о чем обычно сигнализирует пониженное P_{O_2}) стимулирует частоту дыхания. Одним из первых в результате нехватки кислорода пострадает мозг, поэтому человек может оказаться дезориентированным и потерять сознание до осознания опасности ситуации.

При серьезном отравлении окисью углерода пациенту можно дать дышать чистым кислородом, поскольку при высоком альвеолярном давлении кислород может быстро вытеснить окись углерода из связи с гемоглобином. Состояние пациента может улучшить одновременное вдыхание 5% двуокиси углерода, который сильно стимулирует дыхательный центр, увеличивая альвеолярную вентиляцию и уменьшая этим содержание окиси углерода в альвеолах. При интенсивной терапии кислородом и двуокисью углерода можно удалить окись углерода из крови в 10 раз быстрее, чем без нее.

Транспорт двуокиси углерода кровью

С транспортом двуокиси углерода кровью возникает намного меньше проблем, чем с транспортом кислорода, поскольку даже в самых нетипичных условиях двуокись углерода может транспортироваться в гораздо бóльших количествах, чем кислород. Но количество двуокиси углерода в крови во многом связано с кислотно-щелочным равновесием в жидкостях тела (см. главу 30). В нормальных условиях в покое *из тканей в легкие транспортируется в среднем 4 мл двуокиси углерода в 100 мл крови.*

Химические формы транспорта двуокиси углерода

В начале процесса транспорта двуокись углерода диффундирует из клеток ткани в растворенном виде. При входе в тканевые капилляры двуокись углерода включается в ряд быстропротекающих физических и химических реакций (рис. 40–13), необходимых для ее транспорта.

Транспорт двуокиси углерода в растворенном виде. Небольшая часть двуокиси углерода транспортируется в легкие в растворенном виде. Вспомните, что P_{CO_2} в венозной крови составляет 45 мм рт. ст., а в артериальной крови — 40 мм рт. ст. При P_{CO_2}, равном 45 мм рт. ст., объем двуокиси углерода, растворенный в жидкой части крови, равен примерно 2,7 мл/дл (2,7 об%), а при P_{CO_2}, равном 40 мм рт. ст., — 2,4 мл/дл. Разница в объеме растворенной двуокиси углерода между артериальной и венозной кровью составляет 0,3 мл/дл. Таким образом, для выделения в легких транспортируется в растворенном виде только 0,3 мл двуокиси углерода в 100 мл крови. Это составляет около 7% всего объема двуокиси углерода, транспортируемого кровью в нормальных условиях.

Транспорт двуокиси углерода в виде иона бикарбоната

Реакция двуокиси углерода с водой в эритроцитах. Влияние карбоангидразы. Растворенная в крови двуокись углерода реагирует с водой, образуя *угольную кислоту.* Из-за медленного протекания эта реакция не имела бы особого значения, если бы в этом не принимала бы участие находящаяся в эритроцитах *карбоангидраза* — фермент, который катализирует реакцию между двуокисью

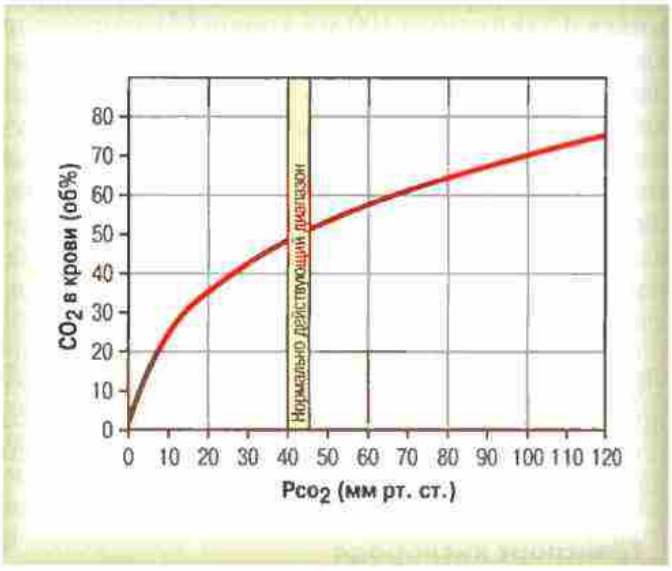


Рис. 40–14

Кривая диссоциации двуокиси углерода

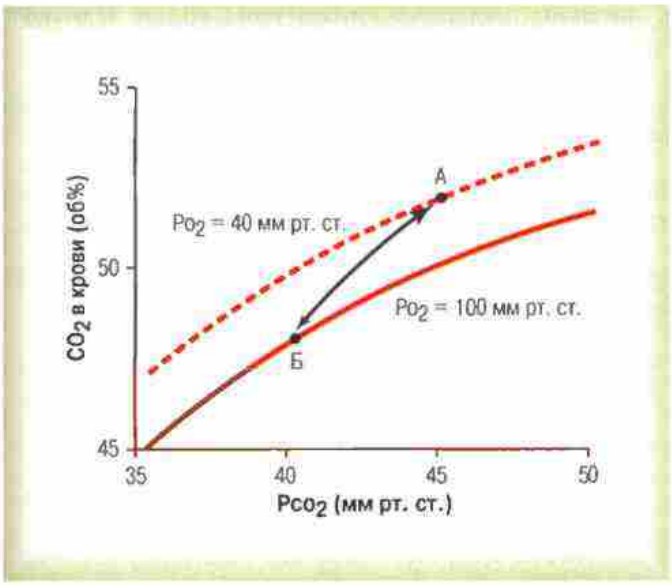


Рис. 40–15

Отрезки кривой диссоциации двуокиси углерода при P_{O_2}, равном 100 мм рт. ст. и 40 мм рт. ст. Стрелкой обозначен эффект Холдейна на транспорт двуокиси углерода

углерода и водой, ускоряя ее примерно в 5000 раз, поэтому данная реакция, которая в плазме крови происходит за несколько секунд или минут, в эритроцитах протекает с такой скоростью, что почти полное равновесие достигается за долю секунды. Это позволяет внушительному количеству двуокиси углерода реагировать с водой в эритроците еще до того, как кровь покидает тканевые капилляры.

Диссоциация угольной кислоты в ионы бикарбоната и водорода. За еще одну долю секунды образующаяся в эритроцитах угольная кислота (H_2CO_3) диссоциирует на *ионы водорода* и *бикарбоната* (H^+ и HCO_3^-). После этого большинство ионов H^+ присоединяются в эритроцитах к гемоглобину, который является мощным кислотно-щелочным буфером. В свою очередь, многие ионы бикарбоната диффундируют из эритроцитов в плазму, откуда в эритроцит возвращаются ионы хлора. Это обеспечивается наличием специального белка — *переносчика ионов бикарбоната* и *хлора* в мембране эритроцитов, который с большой скоростью транспортирует эти ионы в противоположные стороны. Содержание ионов Cl^- в эритроцитах венозной крови оказывается больше, чем в эритроцитах артериальной крови. Это явление называют *хлорным сдвигом.*

Обратимая комбинация двуокиси углерода с водой в эритроцитах с участием карбоангидразы обеспечивает около 70% транспорта двуокиси углерода из тканей в легкие. Таким образом, этот путь транспорта двуокиси углерода является наиболее важным. Действительно, если подопытному животному ввести ингибитор карбоангидразы (ацетазоламид) и таким образом блокировать действие карбоангидразы в эритроцитах, то выведение двуокиси углерода из тканей снижается настолько, что P_{CO_2} в тканях может подниматься до 80 мм рт. ст. вместо нормальных 45 мм рт. ст.

Транспорт двуокиси углерода в связи с гемоглобином и протеинами плазмы. Карбогемоглобин. Кроме реакции с водой, двуокись углерода напрямую реагирует с аминными радикалами молекулы гемоглобина, образуя *карбаминогемоглобин* (CO_2Hb). Эта реакция обратима, образующиеся связи слабы, и двуокись углерода легко высвобождается в альвеолах, где P_{CO_2} ниже, чем в капиллярах легких.

Небольшое количество двуокиси углерода образует в капиллярах легких такие же соединения с белками плазмы. Для транспорта двуокиси углерода это не имеет большого значения, т.к. количество таких белков в плазме в 4 раза меньше, чем количество гемоглобина.

Количество двуокиси углерода, которое может переноситься из периферических тканей в легкие при помощи карбаминных связей с гемоглобином и белками плазмы, составляет примерно 30% общего количества двуокиси углерода, транспортируемого кровью, — в норме около 1,5 мл двуокиси углерода в 100 мл крови. Однако учитывая, что эта реакция протекает намного медленнее, чем реакция двуокиси углерода с водой в эритроцитах, сомнительно, чтобы в нормальных условиях при помощи карбаминного механизма переносилось более чем 20% общего количества транспортируемой двуокиси углерода.

Кривая диссоциации двуокиси углерода

Кривая на рис. 40–14 — *кривая диссоциации двуокиси углерода* — отражает зависимость общего количества двуокиси углерода во всех формах связи в крови от P_{CO_2}. В норме предельными значениями P_{CO_2} являются 40 мм рт. ст. в артериальной крови и 45 мм рт. ст. в венозной крови, и диапазон между ними очень мал. Обратите внимание, что нормальная концентрация двуокиси углерода во всех ее формах вместе составляет около 50 об%, но из них только 4 об% обменивается в течение транспорта двуокиси углерода от тканей в легкие. Таким образом, концентрация двуокиси углерода поднимается при прохождении тканей примерно до 52 об% и падает при прохождении легких примерно до 48 об%.

Связывание кислорода с гемоглобином высвобождает CO_2 (эффект Холдейна), увеличивая транспорт CO_2

В этой главе было сказано, что увеличение в крови количества двуокиси углерода вызывает

высвобождение кислорода гемоглобином (эффект Бора), что имеет важное значение для увеличения транспорта кислорода. Справедливо и обратное: связывание кислорода гемоглобином приведет к вытеснению двуокиси углерода из крови. На самом деле этот эффект (*эффект Холдейна*) имеет намного большее количественное значение для увеличения транспорта двуокиси углерода, чем эффект Бора для увеличения транспорта кислорода.

Эффект Холдейна можно объяснить следующим образом. Присоединение кислорода в легких к гемоглобину превращает гемоглобин в более сильную кислоту, что вытесняет двуокись углерода из крови в альвеолы двумя способами: (1) более кислый гемоглобин имеет меньшую тенденцию связываться с двуокисью углерода и образовывать карбаминогемоглобин, в результате из крови вытесняется бóльшая часть находившейся там в карбаминовых формах двуокиси углерода; (2) повышение кислотности гемоглобина приводит к высвобождению излишка ионов водорода, которые связываются с ионами бикарбоната, образуя угольную кислоту; последняя диссоциирует, образуя воду и двуокись углерода, затем двуокись углерода переходит из крови в альвеолы и далее — в атмосферу.

На рис. 40–15 количественно показано значение эффекта Холдейна для транспорта двуокиси углерода из тканей в легкие. На рисунке приведены небольшие отрезки двух кривых диссоциации двуокиси углерода: (1) при P_{O_2} = 100 мм рт. ст., что бывает в капиллярах легких; (2) при P_{O_2} = 40 мм рт. ст., что бывает в капиллярах тканей. Точка А демонстрирует, что при нормальном P_{CO_2} в тканях, равном 45 мм рт. ст., кровь связывает 52 об% двуокиси углерода. При вхождении в легкие P_{CO_2} падает до 40 мм рт. ст., а P_{O_2} поднимается до 100 мм рт. ст. Без вызванного эффектом Холдейна сдвига кривой диссоциации двуокиси углерода содержание двуокиси углерода в крови упало бы только до 50 об%, т.е. вышло бы только 2 об% двуокиси углерода. Однако увеличение P_{O_2} в легких снижает кривую диссоциации двуокиси углерода и содержание двуокиси углерода падает до 48 об% (точка Б). Налицо дополнительное количество выведенной двуокиси углерода — 2 об%. Таким образом, присутствие эффекта Холдейна примерно в 2 раза увеличивает количество выведенной из крови в легкие двуокиси углерода и примерно в 2 раза увеличивает захват двуокиси углерода в тканях.

Изменение кислотности крови во время транспорта двуокиси углерода

Угольная кислота, образуемая в капиллярах периферических тканей при вхождении в кровь двуокиси углерода, снижает pH крови. Однако реакция этой кислоты с кислотно-щелочными буферами крови предотвращает слишком большой подъем концентрации ионов водорода (и слишком большое падение pH). Обычно pH в артериальной крови составляет около 7,41 и при поступлении в кровь тканевых капилляров двуокиси углерода наблюдается снижение pH, в итоге pH венозной крови составляет около 7,37. Другими словами, происходит изменение величины pH на 0,04 единицы. При выходе двуокиси углерода из крови в легких происходит обратный сдвиг, и pH поднимается опять до его артериального значения — 7,41. При тяжелой физической нагрузке, повышенной метаболической активности другого рода или при замедлении кровотока в тканях снижение значения pH в тканевой крови (и в самих тканях) может достигать 0,50, т.е. оказаться выше нормы в 12 раз и вызвать существенный ацидоз.

Дыхательный коэффициент

Читатель, наверное, заметил, что в норме каждые 100 мл крови переносят от легких в ткани около 5 мл кислорода, в то же время из тканей в легкие переносится только около 4 мл двуокиси углерода. Таким образом, в нормальных условиях в покое объем выведенного через легкие двуокиси углерода составляет только 82% объема поглощенного в легких кислорода. Соотношение количества выведенной двуокиси углерода к количеству поглощенного кислорода называют *дыхательным коэффициентом* (ДК).

$$\text{ДК} = \frac{\text{Объем выведенной двуокиси углерода}}{\text{Объем поглощенного кислорода}}.$$

При изменении условий обмена величина ДК изменяется. При использовании в пище только углеводов величина ДК достигает 1, и наоборот, при использовании в пище только жиров величина ДК снижается до 0,7. Причина этих изменений заключается в том, что при использовании одной молекулы кислорода в метаболизме углеводов образуется одна молекула двуокиси углерода; при реакции кислорода с жирами большое количество кислорода соединяется с атомами водорода жира, и вместо двуокиси углерода образуется вода. Другими словами, при обмене жиров *дыхательный коэффициент химических реакций* в тканях составляет около 0,7 вместо 1 (см. главу 71). Считается, что для человека, питающегося пищей, содержащей средние количества углеводов, жиров и белков, средняя величина ДК составляет 0,825.

Литература

Albert R., Spiro S., Jett J. Comprehensive Respiratory Medicine. Philadelphia: Mosby, 2002.

Dempsey J.A., Wagner P.D. Exercise-induced arterial hypoxemia. J Appl Physiol 87:1997, 1999.

Geers C., Gros G. Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. Physiol Rev 80:681, 2000.

Henry R.P., Swenson E.R. The distribution and physiological significance of carbonic anhydrase in vertebrate gas exchange organs. Respir Physiol 121:1, 2000.

Jones A.M., Koppo K., Burnley M. Effects of prior exercise on metabolic and gas exchange responses to exercise. Sports Med 33:949, 2003.

Nikinmaa M. Membrane transport and control of hemoglobin-oxygen affinity in nucleated erythrocytes. Physiol Rev 72:301, 1992.

Piiper J. Perfusion, diffusion and their heterogeneities limiting blood-tissue O_2 transfer in muscle. Acta Physiol Scand 168:603, 2000.

Richardson R.S. Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems. Adv Physiol Educ 27:183, 2003.

Roy T.K., Popel A.S. Theoretical predictions of end-capillary Po_2 in muscles of athletic and nonathletic animals at Vo_{2max} Am J Physiol 271:H721, 1996.

Spahn D.R., Pasch T. Physiological properties of blood substitutes. News Physiol Sci 16:38, 2001.

Tsai A.G., Johnson P.C., Intaglietta M. Oxygen gradients in the microcirculation. Physiol Rev 83:933, 2003.

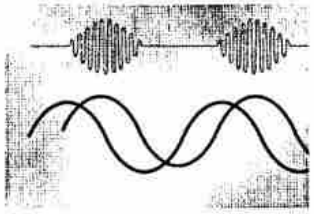
Wagner P.D. Diffusive resistance to O_2 transport in muscle. Acta Physiol Scand 168:609, 2000.

West J.B. Pulmonary Physiology and Pathophysiology: An Integrated, Case-Based Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

West J.B. Pulmonary Physiology — The Essentials. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

ГЛАВА 41

Регуляция дыхания



Нервная система обычно устанавливает такую скорость альвеолярной вентиляции, которая почти точно соответствует потребностям тела, поэтому напряжение кислорода (P_{O_2}) и двуокиси углерода (P_{CO_2}) в артериальной крови мало изменяется даже при тяжелой физической нагрузке и при большинстве других случаев респираторного стресса. В этой главе изложена функция этой нейрогенной системы регуляции дыхания.

Дыхательный центр

Дыхательный центр состоит из нескольких групп нейронов, расположенных в стволе мозга по *обе стороны продолговатого мозга* и моста (рис. 41–1). Их делят на три большие группы нейронов: (1) *дорсальная группа дыхательных нейронов*, расположенная в дорсальной части продолговатого мозга, которая в основном вызывает вдох; (2) *вентральная группа дыхательных нейронов*, которая расположена в вентролатеральной части продолговатого мозга и в основном вызывает выдох; (3) *пневмотаксический центр*, который расположен дорсально в верхней части моста и контролирует в основном скорость и глубину дыхания. Наиболее важную роль в контроле дыхания выполняет дорсальная группа нейронов, поэтому первой будем рассматривать ее функции.

Дорсальная группа дыхательных нейронов. Регуляция вдоха и ритма дыхания

Дорсальная группа дыхательных нейронов простирается на большую часть длины продолговатого мозга. Большинство этих нейронов расположено в *ядре одиночного тракта*, хотя расположенные в близлежащей ретикулярной формации продолговатого мозга дополнительные нейроны также имеют важное значение для регуляции дыхания. Ядро *одиночгого тракта* является сенсорным ядром для блуждающего и языкоглоточного нервов, которые передают в дыхательный центр сенсорные сигналы от: (1) периферических хеморецепторов; (2) барорецепторов; (3) разного типа рецепторов легких.

Ритмические инспираторные разряды от дорсальной группы нейронов. Базовый ритм дыхания генерируется в основном дорсальной группой дыхательных нейронов. Даже после перерезки всех входящих в продолговатый мозг периферических нервов и ствола мозга ниже и выше продолговатого мозга эта группа нейронов продолжает генерировать повторяющиеся залпы *потенциалов действия инспираторных нейронов*. Основная причина возникновения этих залпов неизвестна. У примитивных животных были найдены нервные сети, в которых активность одной группы нейронов активирует вторую группу, а активность второй группы тормозит первую. Через некоторое время схема активации повторяется, и так продолжается в течение всей жизни животно-

Рис. 41–1

Организация дыхательного центра

го, поэтому большинство физиологов, занимающихся физиологией дыхания, полагают, что у человека тоже имеется подобная сеть нейронов, расположенная в пределах продолговатого мозга; возможно, что в нее входит не только дорсальная группа нейронов, но и прилегающие части продолговатого мозга, и что эта сеть нейронов отвечает за основной ритм дыхания.

Нарастающий сигнал вдоха. Сигнал от нейронов, который передается инспираторным мышцам, в основном диафрагме, не является мгновенным всплеском потенциалов действия. При нормальном дыхании он постепенно увеличивается в течение примерно 2 сек. После этого он резко снижается примерно на 3 сек, что прекращает возбуждение диафрагмы и позволяет эластической тяге легких и грудной стенки выполнить выдох. Потом инспираторный сигнал начинается опять, и цикл повторяется снова, и в перерыве между ними происходит выдох. Таким образом, инспираторный сигнал является *нарастающим сигналом.* По-видимому, такое нарастание сигнала обеспечивает постепенное увеличение объема легких во время вдоха вместо резкой инспирации.

Контролируются два момента нарастающего сигнала.

1. *Скорость прироста нарастающего сигнала,* поэтому во время затрудненного дыхания сигнал растет быстро и вызывает быстрое наполнение легких.
2. *Лимитирующая точка, при достижении которой сигнал внезапно пропадает.* Это обычный способ контроля над скоростью дыхания; чем раньше прекращается нарастающий сигнал, тем меньше длительность вдоха. При этом сокращается и длительность выдоха, в результате дыхание учащается.

Пневмотаксический центр ограничивает длительность вдоха и увеличивает скорость дыхания

Расположенный дорсально в *nucleus parabrachialis* верхней части моста *пневмотаксический центр* передает сигналы в область вдоха. Главным в деятельности этого центра является контроль за точкой «выключения» нарастающего инспираторного сигнала и за длительностью фазы наполнения легких. При сильном пневмотаксическом сигнале вдох может укоротиться до 0,5 сек, чему соответствует очень малое наполнение легких; при слабом пневмотаксическом сигнале вдох может продолжаться 5 сек или более, и легкие наполняются большим количеством воздуха.

Первичной задачей пневмотаксического центра является ограничение вдоха. При этом возникает вторичный эффект — увеличение скорости дыхания, т.к. ограничение вдоха укорачивает длительность выдоха и общего периода каждого цикла дыхания. Сильный пневмотаксический сигнал может увеличивать частоту дыхания до 30–40 в мин, в то время как слабый пневмотаксический сигнал может снизить частоту до 3–5 дыхательных движений в минуту.

Вентральная группа дыхательных нейронов. Их участие во вдохе и выдохе

С двух сторон продолговатого мозга — около 5 мм впереди и латерально от дорсальной группы дыхательных нейронов — лежит *вентральная группа дыхательных нейронов,* расположенная ростральнo в *nucleus ambiguus* и каудально — в *nucleus retroambiguus.* Функции этой группы нейронов имеют некоторые важные отличия от функций дыхательных нейронов дорсальной группы.

1. Во время нормального спокойного дыхания дыхательные нейроны вентральной группы остаются почти полностью *неактивными.* Нормальное спокойное дыхание вызывается только повторением инспираторных сигналов от дорсальной группы респираторных нейронов, передающихся главным образом в диафрагму, и выдох совершается под влиянием эластической тяги легких и грудной клетки.
2. Нет никаких данных об участии дыхательных нейронов вентральной группы в основной ритмической осцилляции, регулирующей дыхание.
3. Когда импульсация, вызывающая усиление легочной вентиляции, становится больше нормы, генерация дыхательных сигналов начинает проводиться от основного осциллирующего механизма в дорсальной группе нейронов к дыхательным нейронам вен-

тральной группы. В результате нейроны вентральной группы будут участвовать в создании дополнительной импульсации.

4. Электрическая стимуляция некоторых нейронов вентральной группы вызывает вдох, стимуляция других — выдох. Следовательно, эта группа нейронов участвует как в создании вдоха, так и в создании выдоха. Они являются особо важными для создания мощных экспираторных сигналов, передаваемых мышцам живота во время затрудненного выдоха. Таким образом, эта группа нейронов работает в основном как усиливающий механизм при необходимости сильного увеличения легочной вентиляции, особенно при тяжелой физической нагрузке.

Сигналы о растяжении легких ограничивают вдох. Рефлекс растяжения Геринга–Брейера

В дополнение к центральным нервным механизмам регуляции дыхания, находящихся в пределах ствола мозга, в регуляции дыхания принимают участие и сигналы от рецепторов в легких. Наиболее важными являются *рецепторы растяжения*, расположенные в мышечных участках стенок бронхов и бронхиол всех участков легких, которые в случае перерастяжения легких передают сигналы через блуждающие нервы в дорсальную группу дыхательных нейронов. Эти сигналы действуют на вдох так же, как это делают сигналы из пневмотаксического центра: при перерастяжении легких рецепторы растяжения активируют обратную связь, которая «выключает» импульсацию вдоха и приостанавливает вдох. Это называют *рефлексом растяжения Геринга–Брейера*. Рефлекс вызывает также учащение дыхания, как это делают и сигналы от пневмотаксического центра.

Похоже, что у человека рефлекс Геринга–Брейера активируется только после того, как дыхательный объем увеличивается более чем в 3 раза (становится больше 1,5 л). Предполагают, что этот рефлекс представляет собой в основном защитный механизм для предотвращения излишнего растяжения легких и не является важным компонентом при нормальной регуляции дыхания.

Регуляция общей активности дыхательного центра

До сих пор мы обсуждали основные механизмы, вызывающие возникновение вдоха и выдоха, но не менее важно знать, как меняется интенсивность сигналов, регулирующих вентиляцию в зависимости от потребностей организма. Например, при тяжелой физической работе скорость потребления кислорода и образования двуокиси углерода часто повышаются в 20 раз по сравнению с покоем, что требует соответствующего увеличения вентиляции легких. Остальная часть этой главы посвящена регуляции вентиляции в зависимости от уровня потребностей организма.

Химическая регуляция дыхания

Высшей целью дыхания является сохранение должных концентраций кислорода, двуокиси углерода и ионов водорода в тканях. К счастью, дыхательная активность очень чувствительна к изменениям этих показателей.

Излишек двуокиси углерода или ионов водорода в крови действует главным образом прямо на дыхательный центр, вызывая значительное усиление моторных инспираторных и экспираторных сигналов к дыхательным мышцам.

Кислород, наоборот, не имеет значительного *прямого* влияния на мозговой дыхательный центр для регуляции дыхания. Вместо этого он действует преимущественно на периферические *хеморецепторы*, расположенные в *каротидных* и *аортальных тельцах*, а те, в свою очередь, передают соответствующие сигналы по нервам в дыхательный центр для регуляции дыхания на этом уровне.

Обсудим сначала стимуляцию дыхательного центра двуокисью углерода и ионами водорода.

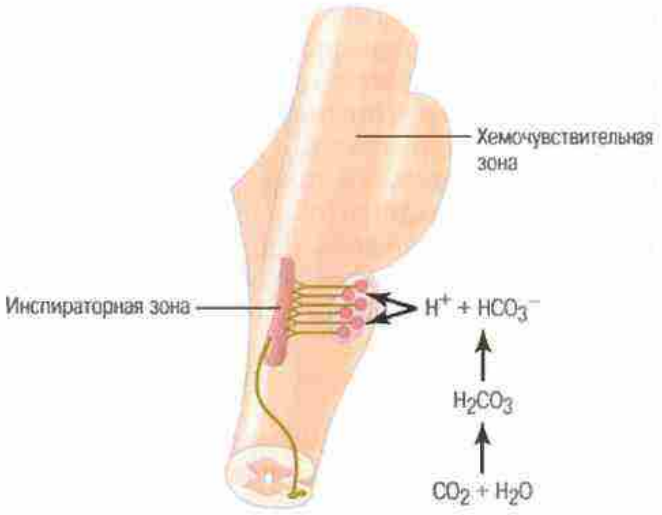


Рис. 41–2

Стимуляция дыхательной области ствола мозга сигналами из хемочувствительной области, расположенной с обеих сторон продолговатого мозга, на долю миллиметра ниже его вентральной поверхности. Хемочувствительную область стимулируют ионы водорода, большинство которых происходят от двуокиси углерода, находящейся в жидкости

Прямая химическая регуляция активности дыхательного центра двуокисью углерода и ионами водорода

Хемочувствительная зона дыхательного центра. До сих пор мы рассматривали в основном функции трех зон дыхательного центра: дорсальной группы дыхательных нейронов, вентральной группы дыхательных нейронов и пневмотаксического центра. Считается, что на эти зоны изменения концентрации двуокиси углерода или ионов водорода не оказывают прямого влияния. Существует дополнительная зона нейронов, так называемая *хемочувствительная зона*, которая расположена билатерально и лежит под вентральной поверхностью продолговатого мозга на глубине 0,2 мм (рис. 41–2). Эта зона обладает высокой чувствительностью как к изменениям P_{CO_2}, так и к изменениям концентрации ионов водорода и, в свою очередь, возбуждает другие части дыхательного центра.

Первичным раздражителем является, вероятно, возбуждение хемочувствительных нейронов

Сенсорные нейроны хемочувствительной зоны особо чувствительны к ионам водорода; считается, что ионы водорода могут быть единственным важным для этих нейронов прямым раздражителем. Но ионам водорода нелегко преодолеть барьер между кровью и мозгом, поэтому изменения в концентрации ионов водорода в крови имеют значительно меньшую способность стимулировать хемочувствительные нейроны, чем изменения концентрации двуокиси углерода в крови, несмотря на то, что двуокись углерода стимулирует эти нейроны опосредованно, вызывая сначала изменение концентрации ионов водорода.

Двуокись углерода стимулирует хемочувствительную зону

Прямое стимулирующее влияние двуокиси углерода на нейроны хемочувствительной зоны незначительно, но оно оказывает мощное непрямое действие. После присоединения воды к двуокиси углерода в тканях образуется угольная кислота, диссоциирующая на ионы водорода и бикарбоната; ионы водорода оказывают на дыхание мощный прямой стимулирующий эффект (см. рис. 41–2).

Содержащаяся в крови двуокись углерода стимулирует хемочувствительные нейроны сильнее, чем находящиеся там же ионы водорода, поскольку барьер между кровью и мозгом малопроницаем для ионов водорода, а двуокись углерода проходит через него почти беспрепятственно. Следовательно, как только в крови P_{CO_2} повышается, оно повышается и в интерстициальной жидкости продолговатого мозга, и в цереброспинальной жидкости. В этих жидкостях двуокись углерода немедленно реагирует с водой, и появляются новые ионы водорода. Получается парадокс: при повышении концентрации двуокиси углерода в крови в хемочувствительной дыхательной зоне продолговатого мозга появляется больше ионов водорода, чем при повышении концентрации ионов водорода в крови. В результате при повышении концентрации двуокиси углерода в крови активность дыхательного центра резко изменится. Далее мы вернемся к количественному анализу этого факта.

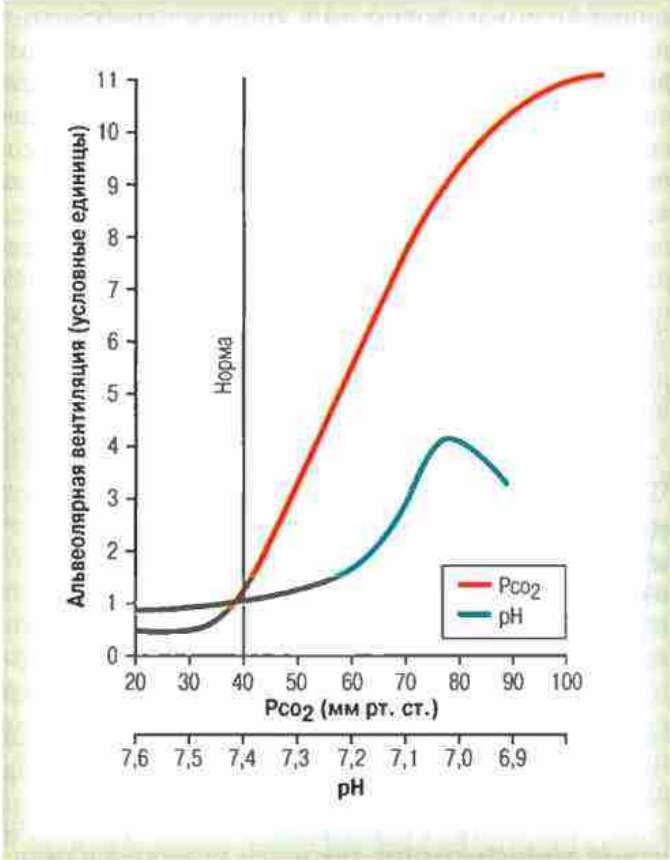


Рис. 41–3

Влияние повышенного P_{CO_2} и сниженного pH (т.е. повышение концентрации ионов водорода) в артериальной крови на скорость альвеолярной вентиляции

Снижение стимулирующего влияния двуокиси углерода после первых 1–2 сут. Стимуляция дыхательного центра двуокисью углерода велика в первые несколько часов первичного увеличения ее концентрации, а затем она в течение последующих 1–2 сут градуально уменьшается до 1/5 начального подъема. Часть этого *снижения* вызывается работой почек, стремящихся после первичного подъема концентрации ионов водорода (вследствие увеличения концентрации двуокиси углерода) нормализовать этот показатель. Для этого почки работают в сторону увеличения количества бикарбонатов в крови, которые присоеди-

няются к ионам водорода в крови и цереброспинальной жидкости, снижая таким образом в них концентрацию ионов водорода. Еще большее значение имеет тот факт, что через несколько часов ионы бикарбоната медленно диффундируют через барьеры между кровью и мозгом, кровью и цереброспинальной жидкостью и соединяются с ионами водорода непосредственно около дыхательных нейронов, снижая концентрацию ионов водорода почти до нормы. Таким образом, изменение концентрации двуокиси углерода имеет мощное *немедленное* регулирующее влияние на импульсацию дыхательного центра, а *длительное* влияние после некоторых дней адаптации окажется слабым.

Количественное влияние P_{CO_2} и концентрации ионов водорода крови на альвеолярную вентиляцию

На рис. 41–3 с приблизительной точностью показано влияние P_{CO_2} и pH крови на альвеолярную вентиляцию. Обратите внимание на резко выраженное усиление вентиляции вследствие повышения P_{CO_2} в нормальном диапазоне между 35 и 75 мм рт. ст.

Это демонстрирует огромное значение изменений концентрации двуокиси углерода в регуляции дыхания. В противоположность этому изменение pH крови в нормальном диапазоне 7,3–7,5 вызывает изменение дыхания в 10 раз меньшее.

Отсутствие влияния кислорода в регуляции деятельности дыхательного центра

Изменения в концентрации кислорода почти не имеют такого *прямого влияния* на дыхательный центр, который мог бы изменить пусковую импульсацию дыхания, хотя изменения концентрации кислорода оказывают на дыхательный центр непрямое влияние через периферические хеморецепторы (см. далее).

В главе 40 мы узнали, что буферная система гемоглобин–кислород предоставляет тканям почти нормальное количество кислорода даже тогда, когда P_{O_2} в легких поднимается от 60 до 1000 мм рт. ст. В связи с этим, несмотря на изменения легочной вентиляции в диапазоне от несколько ниже половины нормального объема до немного превышающего 20-кратный нормальный объем, возможно адекватное снабжение кислородом, исключая пребывание в специальных условиях. Для двуокиси углерода это не так, поскольку изменение вентиляции легких ведет к обратно пропорциональному изменению P_{CO_2} и тканей, и крови, поэтому в процессе эволюции в качестве фактора регуляции дыхания была выбрана двуокись углерода, а не кислород.

Если ткани страдают от недостатка кислорода, имеется специальный механизм регуляции дыхания, расположенный в периферических хеморецепторах вне мозгового дыхательного центра. Этот механизм включается при слишком большом снижении количества кислорода в крови — обычно при снижении P_{O_2} ниже 70 мм рт. ст. (см. следующий раздел).

Периферическая система хеморецепторов в регуляции дыхательной активности. Роль кислорода в регуляции дыхания

Кроме регуляции дыхательной активности самим дыхательным центром существует еще

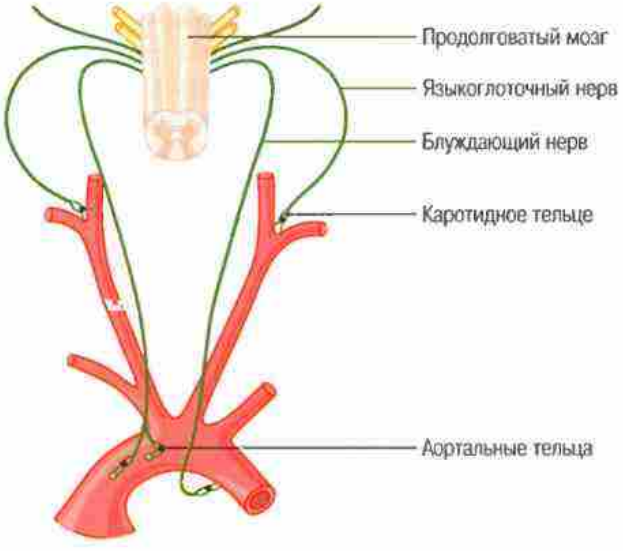


Рис. 41–4

Влияние на дыхание расположенных в каротидных и аортальных тельцах периферических хеморецепторов

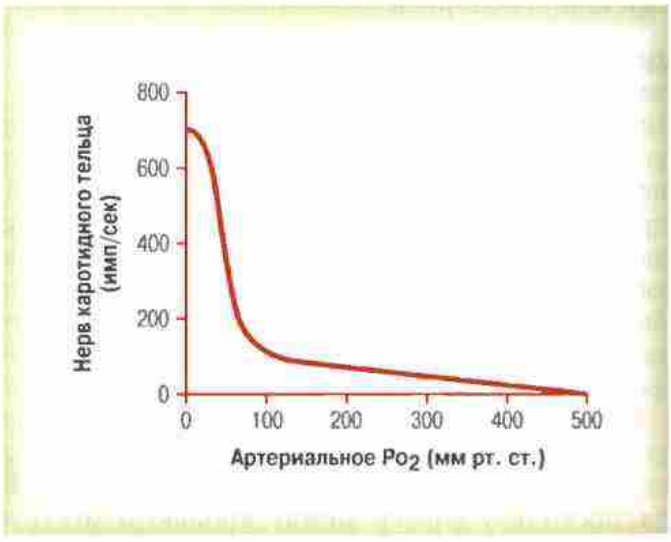


Рис. 41–5

Влияние P_{O_2} в артериальной крови на количество импульсов от каротидного тельца у кошки

один механизм регуляции дыхания — *периферическая система хеморецепторов* (рис. 41–4). Специальные рецепторы для восприятия химических раздражений (*хеморецепторы*) расположены в нескольких зонах за пределами мозга. Они особенно важны для слежения за содержанием кислорода в крови, хотя с меньшей чувствительностью реагируют и на изменения в концентрации двуокиси углерода и ионов водорода. Сигналы от хеморецепторов передаются по нервам в расположенный в мозге дыхательный центр и помогают регуляции дыхательной активности.

Большинство хеморецепторов расположены в *каротидных тельцах*, немного хеморецепторов присутствуют и в *аортальных тельцах* (см. рис. 41–4, внизу), очень малое количество локализуются в других артериях грудной и брюшной частей тела.

Каротидные тельца расположены билатерально в бифуркациях общих сонных артерий. Их афферентные нервные волокна поступают через нервы Геринга в *языкоглоточные нервы* и далее — в дорсальную дыхательную зону продолговатого мозга. *Аортальные тельца* расположены вдоль дуги аорты, и афферентные нервные волокна от них проходят в составе *блуждающих нервов* также в дорсальную дыхательную зону продолговатого мозга.

Каждое хеморецептивное тельце снабжается кровью через маленькую артерию, отходящую непосредственно от близлежащего артериального ствола. Кровоток в этих артериях исключительно интенсивен, и масса протекающей крови за 1 мин превышает собственную массу тельца в 20 раз, поэтому количество кислорода в протекающей крови практически не снижается и *хеморецепторы соприкасаются фактически только с артериальной*, а не венозной кровью, и P_{O_2} в них равно P_{O_2} артериальной крови.

Стимуляция хеморецепторов снижением количества артериального кислорода. Падение концентрации кислорода в артериальной крови ниже нормы сильно стимулирует хеморецепторы. Это хорошо видно на рис. 41–5, демонстрирующем влияние разных величин *артериального* P_{O_2} на количество импульсов, передаваемых от каротидного тельца. Обратите внимание, что количество импульсов особенно чувствительно к изменениям артериального P_{O_2} в пределах 60–30 мм рт. ст., т.е. в диапазоне, где насыщение гемоглобина кислородом стремительно падает.

Влияние концентраций двуокиси углерода и ионов водорода на активность хеморецепторов. Повышение концентрации как двуокиси углерода, так и ионов водорода также раздражает хеморецепторы и этим повышает дыхательную активность непрямым способом. Однако прямое воздействие этих факторов на дыхательный центр намного сильнее (примерно в 7 раз), чем опосредованное хеморецепторами, поэтому в практике непря-

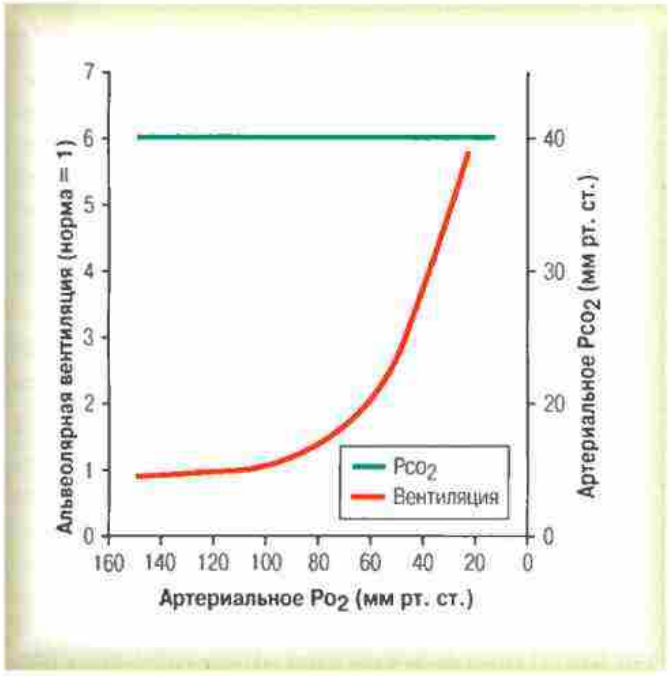


Рис. 41–6

Нижняя кривая — влияние различного уровня P_{O_2} артериальной крови на альвеолярную вентиляцию; видно увеличение вентиляции в 6 раз в ответ на снижение P_{O_2} от нормального уровня (100 мм рт. ст.) до 20 мм рт. ст. Верхняя линия показывает, что P_{CO_2} в артериальной крови и pH поддерживались в этом опыте на постоянном уровне

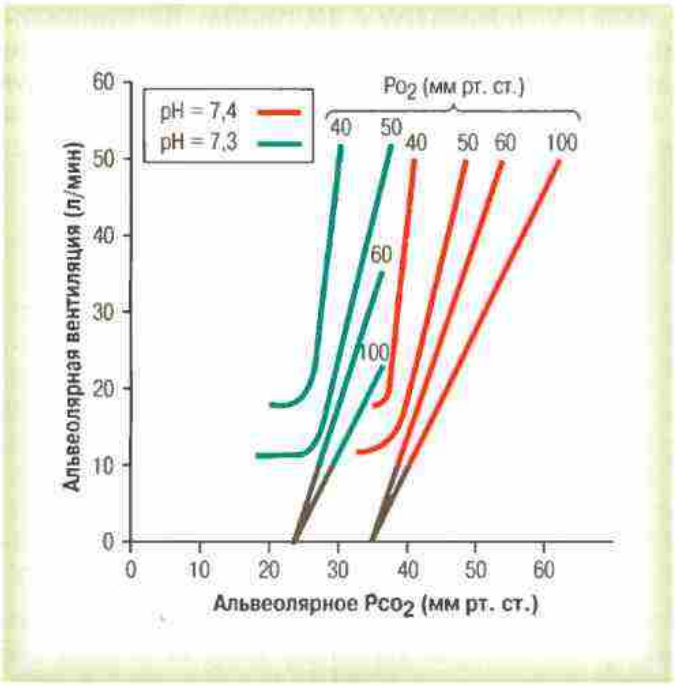


Рис. 41–7

Комбинированная диаграмма, демонстрирующая взаимосвязанные влияния P_{CO_2}, pH и P_{O_2} на альвеолярную вентиляцию [Cunningham D.J.C., Lloyd B.B. The Regulation of Human Respiration. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963]

мое влияние двуокиси углерода и ионов водорода с участием хеморецепторов можно не учитывать. Имеется одно различие между периферическим и центральным влиянием двуокиси углерода: стимуляция периферических хеморецепторов происходит в 5 раз быстрее, чем центральная стимуляция, поэтому периферические хеморецепторы имеют важное значение для повышения скорости ответной реакции на двуокись углерода в начале физической работы.

Основной механизм стимуляции хеморецепторов дефицитом кислорода. Точный механизм, при помощи которого низкое P_{O_2} раздражает нервные окончания в каротидных и аортальных тельцах, до сих пор неизвестен. В этих тельцах находится множество *железистых клеток* (*glomus cells*) характерного вида, которые имеют прямую или непрямую синаптическую связь с нервными окончаниями. Некоторые исследователи полагают, что эти клетки могут работать хеморецепторами и стимулировать нервные окончания. В других исследованиях было показано, что сами нервные окончания обладают прямой чувствительностью к понижению P_{O_2}.

Стимулирующее влияние пониженного артериального P_{O_2} на альвеолярную вентиляцию при нормальных концентрациях артериальной двуокиси углерода и ионов водорода

На рис. 41–6 показано влияние низкого артериального P_{O_2} на альвеолярную вентиляцию в условиях, когда P_{CO_2} и концентрация ионов водорода удерживаются постоянно на нормальном уровне. Другими словами, видны только те изменения вентиляции, которые происходят от влияния низкой концентрации кислорода на хеморецепторы. Видно, что пока артериальное P_{O_2} остается выше 100 мм рт. ст., вентиляция почти не изменится. Но при давлении ниже 100 мм рт. ст. вентиляция увеличивается почти в 2 раза при падении артериального P_{O_2} до 60 мм рт. ст., а при очень низких показателях P_{O_2} может оказаться повышенной в 5 раз. Очевидно, что в таких условиях низкое артериальное P_{O_2} существенно влияет на процесс вентиляции.

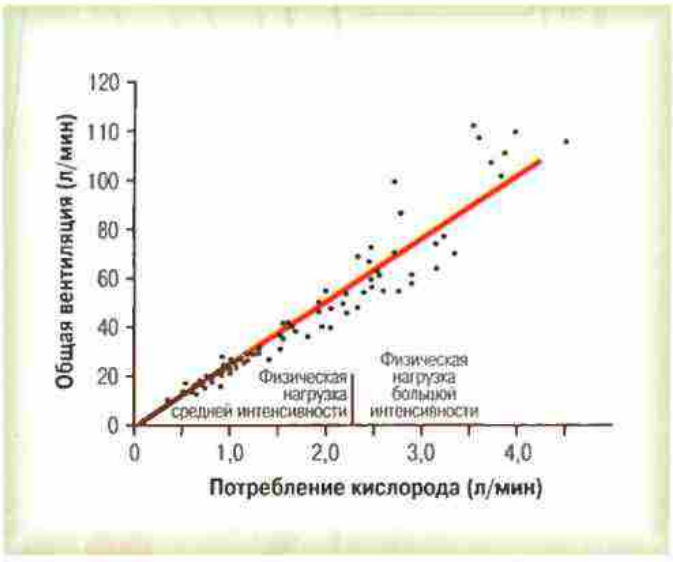


Рис. 41–8

Влияние работы на потребление кислорода и скорость вентиляции [Gray J.S. Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1950]

Длительное дыхание воздухом с пониженным содержанием кислорода стимулирует дыхание еще больше. Феномен акклиматизации

При горных восхождениях было замечено, что при медленном подъеме люди дышат глубже и поэтому могут работать в условиях намного меньшей концентрации кислорода в атмосферном воздухе, чем при быстром подъеме. Этот процесс называют *акклиматизацией*.

Причина акклиматизации заключается в следующем: в течение 2–3 сут дыхательный центр ствола мозга теряет около 4/5 чувствительности к изменениям P_{CO_2} и концентрации ионов водорода. В связи с этим излишнее выведение двуокиси углерода, что в норме приостановило бы усиление вентиляции, не окажет такого действия, и низкое содержание кислорода может заставить дыхательную систему работать на более высоком уровне альвеолярной вентиляции, чем при быстром восхождении. Вместо повышения

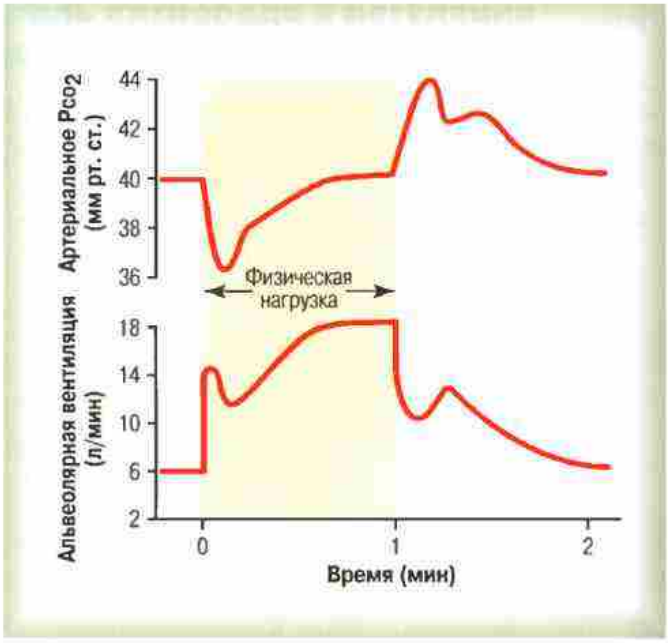


Рис. 41–9

Изменения в альвеолярной вентиляции (нижняя кривая) и P_{CO_2} артериальной крови (верхняя кривая) во время работы в течение 1 мин и после завершения работы (экстраполяция к человеку по данным, полученным на собаках Bainton C.R. Effect of speed vs grade and shivering on ventilation in dogs during active exercise. J Appl Physiol 33:778, 1972)

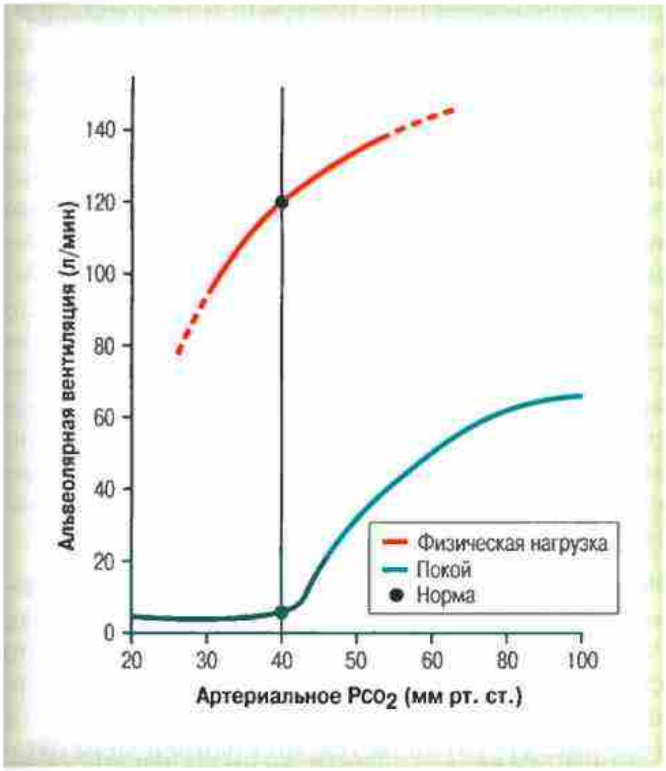


Рис. 41–10

Приблизительное влияние максимальной физической нагрузки, сдвигающее кривую соотношения альвеолярной вентиляции и P_{CO_2} намного выше нормы. Считают, что сдвиг возникает под воздействием нейрогенных факторов и имеет величину, способную обеспечивать артериальное P_{CO_2} на уровне нормы (40 мм рт. ст.) как во время покоя, так и во время физической нагрузки

вентиляции на 70%, как это бывает при кратковременном пребывании в атмосфере с пониженным содержанием кислорода, альвеолярная вентиляция после 2–3-дневного пребывания в атмосфере с низким содержанием кислорода увеличивается на 400–500%; это имеет огромное значение для альпинистов, т.к. снабжает их дополнительным кислородом.

Совместное влияние P_{CO_2}, pH и P_{O_2} на альвеолярную вентиляцию

На рис. 41–7 показано совместное влияние химических факторов P_{CO_2}, pH и P_{O_2} на альвеолярную вентиляцию. Обратите внимание на 4 красные кривые. Эти кривые были получены при разных уровнях артериального P_{O_2} — 40 мм рт. ст., 50 мм рт. ст., 60 мм рт. ст. и 100 мм рт. ст. Для получения каждой из этих кривых меняли величину P_{CO_2} от низких значений до более высоких. Таким образом, семейство красных кривых представляет комбинированное влияние P_{CO_2} и P_{O_2} на вентиляцию.

Красные кривые были получены при pH крови 7,4, а зеленые — при pH 7,3. Два семейства кривых демонстрируют совместное влияние P_{CO_2} и P_{O_2} на вентиляцию при двух разных значениях pH. Другие семейства кривых показали бы смещение вправо при более высоких pH и смещение влево — при более низких pH. При помощи этой диаграммы можно предсказать уровень альвеолярной вентиляции для большинства комбинаций альвеолярного P_{CO_2}, альвеолярного P_{O_2} и артериального pH.

Регуляция дыхания во время физической нагрузки

При тяжелой физической нагрузке потребление кислорода и образование двуокиси углерода могут увеличиваться до 20 раз. При этом альвеолярная вентиляция у здорового атлета обычно увеличивается в почти точном соответствии с повышением уровня обмена кислорода (рис. 41–8). При этом артериальные P_{CO_2}, P_{O_2} и pH остаются *почти на нормальном уровне.*

Усиление вентиляции во время физической нагрузки обычно склонны объяснять повышением количества двуокиси углерода и ионов водорода в крови, а также снижением содержания кислорода в ней. Однако это остается под вопросом, т.к. измерения P_{CO_2}, pH и P_{O_2} в артериальной крови показали, что ни один из этих показателей во время физической нагрузки существенно не меняется, поэтому отсутствует отклонение от нормы, которое смогло бы стимулировать дыхание. Возникает вопрос: что является причиной усиления дыхания во время физической нагрузки? Предполагается, что мозг, передающий моторные импульсы к работающим мышцам, в это же время посылает коллатеральные импульсы в ствол мозга, где они возбуждают дыхательный центр. Это аналогично стимуляции сосудодвигательного центра в стволе мозга во время физической работы, что вызывает сопутствующее повышение артериального давления.

В действительности у человека в начале физической работы бóльшая часть общего прироста вентиляции появляется немедленно после начала работы, т.е. раньше, чем успевает измениться химический состав крови. Похоже, что усиление дыхания является большей частью результатом нейрогенных сигналов, переданных прямо в находящийся в стволе мозга дыхательный центр одновременно с сигналами, вызывающими сокращение мышц тела.

Взаимодействие химических и нервных факторов в регуляции дыхания во время физической нагрузки. Во время работы нервные импульсы напрямую стимулируют дыхательный центр в степени, *почти* точно соответствующей уровню потребностей организма: расход кислорода увеличивается пропорционально нагрузке и выводится дополнительный объем двуокиси углерода.

Однако иногда регулирующие дыхание первные сигналы могут оказаться сильнее или слабее необходимого уровня. В таких случаях в окончательном приспособлении дыхательного процесса к требованиям сохранения концентраций кислорода, двуокиси углерода и ионов водорода в жидких средах тела как можно ближе к норме значительная роль принадлежит химическим факторам. Это показано на рис. 41–9, где на нижней кривой приведены изменения альвеолярной вентиляции при физической нагрузке в течение 1 мин, а на верхней — изменения артериального P_{CO_2}. Обратите внимание, что в начале работы альвеолярная вентиляция увеличивается немедленно, без начального повышения артериального P_{CO_2}. На самом деле это увеличение вентиляции обычно достаточно велико, чтобы первоначально вызвать *снижение* артериального P_{CO_2} ниже нормы, как видно на рисунке. Причиной усиления дыхания еще до повышения содержания двуокиси углерода в крови считается запуск мозгом «досрочной» стимуляции дыхания в начале работы, что вызывает усиление альвеолярной вентиляции еще до того, как в этом возникает потребность. Однако по истечении 30–40 сек объем двуокиси углерода, вынесенного из работающих мышц, приблизительно соответствует усилению вентиляции, и артериальное P_{CO_2} устанавливается на нормальном уровне даже при продолжении работы, как видно на рисунке, ближе к концу первой минуты.

На рис. 41–10 суммарная регуляция дыхания во время физической нагрузки показана другим способом. Нижняя кривая на этом рисунке демонстрирует влияние разных величин артериального P_{CO_2} на альвеолярную вентиляцию во время покоя. Верхняя кривая демонстрирует изменение вентиляции, вызванное нейрогенной импульсацией от дыхательного центра при тяжелой физической нагрузке. На кривых выделены точки, отражающие величину артериального P_{CO_2} сначала в покое, потом — при нагрузке. Обратите внимание, что в обоих случаях P_{CO_2} находится на нормальном уровне — 40 мм рт. ст. Другими словами, нейрогенный фактор сдвигает кривую вверх, увеличивая показатель в 20 раз, и вентиляция справляется с увеличением скорости выделения двуокиси углерода так, что артериальное P_{CO_2} остается в пределах нормы. Верхняя кривая на рис. 41–10 также демонстрирует, что отклонение артериального P_{CO_2} от нормы (40 мм рт. ст.) в сторону увеличения оказывает дополнительный стимулирующий эффект на вентиляцию, а в случае отклонения в сторону уменьшения P_{CO_2} вентиляция снижается.

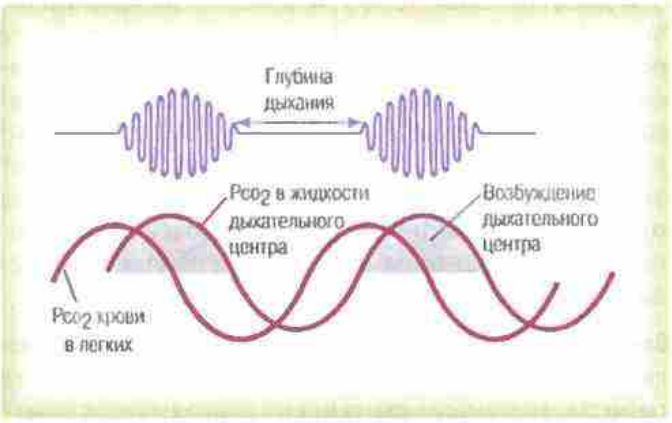


Рис. 41–11

Дыхание Чейн–Стокса. Изменения P_{CO_2} крови в легких (красная линия) и замедленные изменения P_{CO_2} в жидкости дыхательного центра (синяя линия).

Нейрогенный фактор регуляции вентиляции во время физической нагрузки возможно является реакцией научения. Многие эксперименты приводят к мысли, что способность мозга сдвигать кривую альвеолярной вентиляции во время физической работы (см. рис. 41–10) является, по крайней мере отчасти, *реакцией научения*, т.е. при повторении периодов работы мозг приобретает все бóльшую способность генерировать точные сигналы, способные удержать P_{CO_2} на нормальном уровне. Есть основания предполагать, что в этом научении участвует также кора головного мозга, т.к. в эксперименте блокирование только одной коры блокирует и реакцию научения.

Другие факторы, влияющие на дыхание

Волевое управление дыханием. До сих пор мы обсуждали не подчиняющуюся воле систему регуляции дыхания. Однако известно, что в течение коротких промежутков времени дыхание может подчиняться волевому усилию и человек может гипервентилировать или гиповентилировать себя сам до появления серьезных отклонений в величине P_{CO_2}, pH и P_{O_2} в крови.

Влияние со стороны ирритантных рецепторов в воздухоносных путях. В эпителии трахеи, бронхов и бронхиол находятся окончания чувствительных нервов — *легочные ирритантные рецепторы*, которые могут стимулироваться многими раздражителями. Раздражение этих рецепторов вызывает кашель и чихание (см. главу 39). Они могут вызывать сужение бронхов при астме и эмфиземе.

Функция J-рецепторов легких. Известно присутствие небольшого количества чувствительных первных окончаний в стенках альвеол около капилляров (*juxtaposition*); их называют J-рецепторами. Они стимулируются в ответ на растяжение легочных капилляров застойной кровью или при отеке легких, возникающем при застойной недостаточности сердца. Функциональное значение

J-рецепторов не выяснено. Их раздражение может сопровождаться ощущением удушья.

Влияние отека мозга. Активность дыхательного центра может подавляться или прекращаться совсем при остром отеке мозга после сотрясения мозга. Например, после удара головой о твердый предмет поврежденные ткани мозга отекают, придавливая мозговые артерии к своду черепа и частично перекрывая мозговое кровоснабжение.

Иногда подавление дыхания в результате отека мозга можно временно облегчить внутривенным введением гипертонических растворов, например высококонцентрированного раствора маннитола. Такие растворы, действуя по осмотическим принципам, удаляют некоторую часть жидкости из мозга, снижают внутричерепное давление и иногда восстанавливают дыхание через несколько минут.

Обезболивание. Наиболее часто встречающейся причиной подавления или остановки дыхания является передозировка обезболивающих или наркотических веществ. Одно время в качестве обезболивающего вещества использовали морфин, но поскольку его способность обезболивать кору головного мозга меньше оказываемого им сильного подавляющего воздействия на дыхательный центр, теперь его применяют только в качестве вспомогательного средства.

Периодическое дыхание

Ряд заболеваний сопровождается нарушением дыхания, называемым *периодическим дыханием.* Человек дышит в течение короткого периода глубоко, а вслед за этим следует период поверхностного дыхания или дыхание останавливается вообще. Цикл повторяется многократно. Один из видов периодического дыхания — *дыхание Чейн–Стокса,* которое представляет собой медленно нарастающее и угасающее дыхание, появляющееся через каждые 40–60 сек (рис. 41–11).

Основной механизм дыхания Чейн–Стокса. После гипервентиляции, когда из крови в легких вышло слишком много двуокиси углерода и в то же время повысилось содержание кислорода, требуется несколько секунд, пока эта кровь из легких транспортируется в мозг и излишняя вентиляция прекратится. К этому времени человек гипервентилировался еще в течение нескольких секунд. Поэтому в момент, когда гипервентилированная кровь доходит до мозгового центра дыхания, центр подавляется еще больше. Начинается цикл в обратном направлении, т.е. в альвеолах становится больше двуокиси углерода и меньше кислорода. Опять требуется несколько секунд, пока мозг сможет ответить на эти новые изменения. После ответной реакции мозга человек снова начинает форсированное дыхание, и цикл повторяется.

Основная причина возникновения дыхания Чейн–Стокса присутствует в каждом из нас, однако в нормальных условиях этот механизм сильно «приглушен». Жидкая часть крови и контрольные зоны дыхательного центра содержат большой объем растворенных и химически связанных двуокиси углерода и кислорода, поэтому в нормальных условиях легкие не могут за несколько секунд создать большой избыток двуокиси углерода или существенно уменьшить количество кислорода, чтобы вызвать следующий цикл периодического дыхания. Но в двух ситуациях приглушающие факторы могут оказаться подавленными, и тогда возникает дыхание Чейн–Стокса.

1. При *длительной задержке транспорта крови из легких в мозг* изменения в количестве двуокиси углерода и кислорода в альвеолах могут продолжаться намного дольше, чем обычно. В таких условиях в альвеолах и крови в легких исчерпываются возможности накопления газов; еще через несколько секунд периодический дыхательный импульс становится крайне сильным, и начинается дыхание Чейн–Стокса. Этот тип дыхания часто встречается у больных *с серьезной сердечной недостаточностью* с замедленным кровотоком, что замедляет транспорт газов крови из легких в мозг. На практике у пациентов с хронической сердечной недостаточностью дыхание Чейн–Стокса периодически возникает и прекращается, что можно наблюдать месяцами.
2. Второй причиной возникновения дыхания Чейн–Стокса является увеличение *величины отрицательной обратной связи* от дыхательного центра. Это означает, что изменение количества двуокиси углерода или кислорода в крови вызывает ответные изменения вентиляции намного большей величины, чем в нормальных условиях. Например, в ответ на повышение P_{CO_2} на 3 мм рт. ст. вместо нормального 2–3-кратного увеличения вентиляции происходит увеличение вентиляции в 10–20 раз. Тенденции системы обратной связи к переходу на периодическое дыхание при этом достаточно для возникновения дыхания Чейн–Стокса и без дополнительного замедления кровотока между легкими и мозгом. Тип дыхания Чейн–Стокса встречается главным образом у пациентов с *поражением мозга.* Поражение мозга часто останавливает ритмическое дыхание на несколько секунд; потом дополнительный подъем количества двуокиси углерода с большой силой снова запускает задаваемый мозгом ритм. Дыхание Чейн–Стокса часто является предвестником смерти от нарушения функций мозга. На рис. 41–11 показана типичная запись изменений P_{CO_2} в легких и центре дыхания. Обратите внимание, что изменения P_{CO_2} в крови легких опережают изменения P_{CO_2} в дыхательных нейронах. Но глубина дыхания находится в зависимости от P_{CO_2} мозга, а не от P_{CO_2} крови в легких, где происходит вентиляция.

Апноэ во время сна

Термин *«апноэ»* означает отсутствие спонтанного дыхания. Апноэ может иногда возникать и во

время нормального сна, но у людей, действительно страдающих *апноэ во время сна*, частота и длительность приступов апноэ существенно больше: они могут длиться 10 сек и более и повторяться за ночь 300–500 раз. Причинами возникновения апноэ во время сна могут быть обструкция верхних дыхательных путей, особенно в языкоглоточной части, или поражение регуляции дыхания со стороны центральной нервной системы.

Обструктивное апноэ во время сна вызвано блокадой верхних дыхательных путей. Мышцы глотки обычно держат ее открытой, чтобы во время вдоха воздух мог пройти в легкие. Во время сна эти мышцы расслабляются, но при этом воздухоносные пути остаются открытыми в степени, достаточной для адекватного потока воздуха. У некоторых людей с особенно узкими воздухоносными путями расслабление мышц глотки во время сна приводит к полному закрытию глотки, и воздух не может попасть в легкие.

У людей с апноэ во время сна вскоре после засыпания возникают *храп* и *затрудненное дыхание*. Храп продолжается, становится все громче и прерывается продолжительным периодом тишины, в течение которой дыхание отсутствует (апноэ). Период апноэ вызывает понижение P_{O_2} и повышение P_{CO_2}, что оказывает сильное стимулирующее влияние на дыхание. Это приводит к возникновению судорожных попыток сделать вдох, в результате которых происходит громкое всхрапывание и вдох, а потом опять храп и повторные приступы апноэ. Периоды апноэ и затрудненного дыхания повторяются в течение ночи сотни раз, в результате сон становится прерывистым и беспокойным, поэтому у людей с апноэ во время сна обычно наблюдается выраженная сонливость в течение дня и другие отклонения (например, повышенная активность симпатической нервной системы, высокая частота пульса, легочная и системная гипертензия). У них сильно повышен риск возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Обструктивное апноэ во время сна чаще возникает у пожилых людей, склонных к полноте, у которых наблюдается сильное отложение жира в мягких тканях глотки или давление на глотку со стороны массивных отложений жира на шее. У некоторых апноэ во время сна может быть связано с обструкцией носа, очень большим языком, увеличением миндалин или определенной формой нёба, что сильно увеличивает сопротивление току воздуха, направленного во время дыхания в легкие. Наиболее частыми способами лечения обструктивного апноэ во время сна являются: (1) хирургическое удаление лишней жировой ткани из заглоточного пространства (*увулопалатофарингопластика*); удаление увеличенных миндалин или аденоидов; создание трахеостомы для проведения воздуха во время сна мимо закрытых дыхательных путей; (2) вентиляция через нос под *постоянным положительным давлением в воздухоносных путях*.

Центральное апноэ во время сна появляется при преходящем отсутствии стимуляции дыхательных мышц со стороны нервной системы. У некоторых людей, страдающих апноэ во время сна, наблюдается периодическое исчезновение стимуляции дыхательных мышц со стороны центральной нервной системы. К нарушениям, которые могут остановить стимуляцию дыхательных мышц во время сна, относят *поражение дыхательных центров, патологию в пределах нервно-мышечного аппарата дыхательных мышц*. У пациентов, страдающих апноэ во время сна центрального происхождения, может наблюдаться в бодрствующем состоянии снижение вентиляции, хотя они могут дышать нормально. Во время сна нарушения дыхания обычно усиливаются, и приступы апноэ появляются чаще, вызывая снижение P_{O_2} и повышение P_{CO_2} до достижения критического уровня для стимуляции дыхания. Эти преходящие периоды нестабильности дыхания становятся причиной беспокойного сна и клинических симптомов, похожих на возникающие при обструктивном апноэ во время сна.

У большинства пациентов причина возникновения центрального апноэ во время сна остается неизвестной, хотя нестабильность дыхательной стимуляции может происходить при инсультах или других отклонениях, которые делают дыхательные центры мозга менее чувствительными к стимулирующим влияниям двуокиси углерода и ионов водорода. Пациенты с такой болезнью являются крайне чувствительными даже к малым дозам седативных и наркотических веществ, что еще более снижает способность дыхательных центров отвечать на стимулирующее влияние двуокиси углерода. Иногда помогают лекарства, стимулирующие дыхательные центры, но ночью обычно требуется искусственная вентиляция легких.

Литература

Dean J.B., Ballantyne D., Cardone D.L. et al. Role of gap junctions in CO_2 chemoreception and respiratory control. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 283:L665, 2002.

Dutschmann M., Paton J.F. Inhibitory synaptic mechanisms regulating upper airway patency. Respir Physiol Neurobiol 131:57, 2002.

Feldman J.L., Mitchell G.S., Nattie E.E. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. Annu Rev Neurosci 26:239, 2003.

Forster H.V. Plasticity in the control of breathing following sensory denervation. J Appl Physiol 94:784, 2003.

Hilaire G., Pasaro R. Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals. News Physiol Sci 18:23, 2003.

Howard R.S., Rudd A.G., Wolfe C.D., Williams A.J. Pathophysiological and clinical aspects of breathing after stroke. Postgrad Med J 77:700, 2001.

Jordan D. Central nervous pathways and control of the airways. Respir Physiol 125:67, 2001.

Kara T., Narkiewicz K., Somers V.K. Chemoreflexes — physiology and clinical implications. Acta Physiol Scand 177:377, 2003.

Morris K.F., Baekey D.M., Nuding S.C. et al. Neural network plasticity in respiratory control. J Appl Physiol 94:1242, 2003.

Mortola J.P., Frappell P.B. Ventilatory responses to changes in temperature in mammals and other vertebrates. Annu Rev Physiol 62:847, 2000.

Richerson G.B. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. Nat Rev Neurosci 5:449, 2004.

Semenza G.L. O_2-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. J Appl Physiol 96:1173, 2004.

Sharp F.R., Bernaudin M. HIF1 and oxygen sensing in the brain. Nat Rev Neurosci 5:437, 2004.

Taylor E.W., Jordan D., Coote J.H. Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. Physiol Rev 79:855, 1999.

West J.B. Pulmonary Physiology — The Essentials. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Wolk R., Shamsuzzaman A.S., Somers V.K. Obesity, sleep apnea, and hypertension. Hypertension 42:1067, 2003.

Young T., Skatrud J., Peppard P.E. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA 291:2013, 2004.

Zuperku E.J., McCrimmon D.R. Gain modulation of respiratory neurons. Respir Physiol Neurobiol 131:121, 2002.

Дыхательная недостаточность. Патофизиология, диагностика, оксигенотерапия

Диагноз и лечение большинства нарушений дыхания прямо зависят от понимания основных физиологических принципов дыхания и газообмена. Некоторые респираторные болезни происходят от неадекватной вентиляции, другие возникают от нарушения диффузии газов через легочную мембрану или от нарушения транспорта газов кровью между легкими и тканями. Лечение этих болезней часто оказывается принципиально различным, поэтому нельзя просто ставить диагноз «дыхательная недостаточность».

Методы, используемые для исследования нарушений дыхания

В предшествующих главах мы рассматривали ряд методов, используемых при исследовании отклонений в процессе дыхания, в том числе измерение жизненной емкости, дыхательного объема, функциональной остаточной емкости, мертвого пространства, физиологического шунта и физиологического мертвого пространства. Этот ряд представляет собой только часть методов, используемых в клинической физиологии. Далее изложены другие интересные способы исследования функций легких.

Исследование газов и pH крови

Определение CO_2, pH и P_{O_2} в крови является одним из наиболее важных тестов оценки работы легких. Часто необходимость в срочном проведении этих измерений возникает в целях определения адекватной терапии острых респираторных заболеваний или острых нарушений кислотно-щелочного равновесия. Для проведения этих исследований были выработаны простые и быстрые методы.

Определение pH крови. pH крови измеряют при помощи pH-метра со стеклянным электродом, известного во всех химических лабораториях. Однако в данном случае эти электроды очень малы. Напряжение, генерируемое стеклянным электродом, представляет собой прямое измерение pH, и показатель обычно можно считывать прямо со шкалы вольтметра.

Определение CO_2 в крови. Для определения CO_2 в крови также можно использовать pH-метр с соответствующим стеклянным электродом. Поступают следующим образом: когда слабый раствор бикарбоната натрия подвергают воздействию двуокиси углерода (в виде газа), то двуокись углерода растворяется до наступления равновесия. В состоянии равновесия pH раствора является функцией концентраций ионов двуокиси углерода и бикарбоната в соответствии с уравнением Гендерсона–Гассельбаха (см. главу 30), т.е.

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}.$$

Для измерения CO_2 в крови используют миниатюрный стеклянный электрод, окруженный тонкой пластмассовой мембраной. В пространстве между электродом и мембраной находится раствор бикарбоната натрия известной концентрации. На наружную поверхность мембраны наливают кровь, давая возможность двуокиси углерода диффундировать из крови в раствор бикарбоната. Для этого достаточно одной капли крови. После этого определяют pH и рассчитывают по приведенной формуле количество CO_2.

Определение Po_2 крови. Концентрацию находящегося в жидкости кислорода можно измерять при помощи метода *полярографии*. На раствор подают электрический ток через маленький отрицательный электрод. Если напряжение электрода отличается от напряжения жидкости более чем на –0,6 В, кислород собирается на электроде. Величина тока, протекающего через электрод, будет прямо пропорционально зависеть от концентрации кислорода (а также от Po_2). На практике пользуются отрицательным электродом из платины с площадью поверхности около 1 мм^2, электрод при этом отделен от крови тонкой пластмассовой мембраной, которая допускает диффузию кислорода, но не допускает диффузию белков и других веществ, «отравляющих» электрод.

Часто эти три устройства для измерения pH, CO_2 и Po_2 встроены в один и тот же прибор и все измерения выполняются в течение примерно минуты, используя одну каплю крови, т.е. изменения в составе крови и pH могут отслеживаться около постели больного практически непрерывно.

Измерение максимального экспираторного потока

При многих заболеваниях дыхательных органов, в частности при астме, сопротивление потоку воздуха особенно увеличивается во время выдоха, что иногда создает для дыхания огромные трудности. Так появилось понятие о *максимальном экспираторном потоке*, который можно определить следующим образом: при большом усилении выдоха экспираторный поток воздуха достигает максимальной величины, дальнейшее увеличение которой невозможно даже при дополнительном усилении выдоха. Это максимальный экспираторный поток. Величина максимального экспираторного потока при наполнении легких большим количеством воздуха намного больше величины при пустых легких. Это можно понять при рассмотрении рис. 42-1А, который демонстрирует влияние

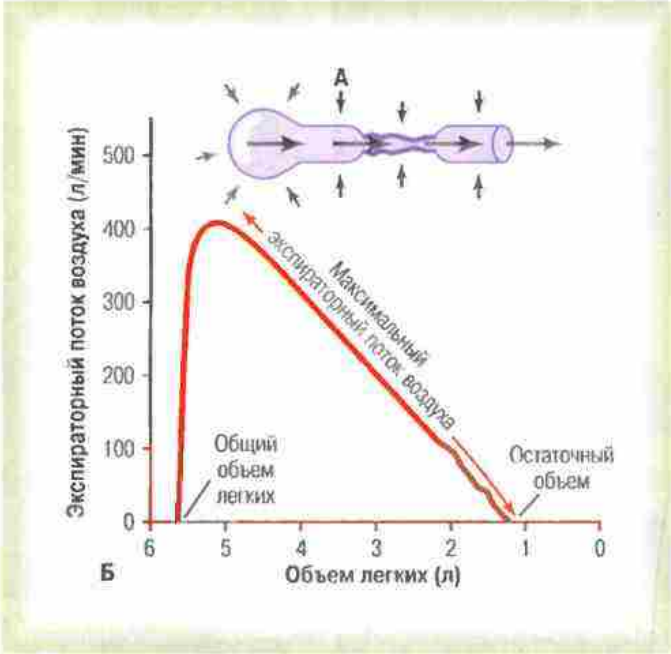


Рис. 42–1

А. Коллапс дыхательных путей при максимальном усилении выдоха – эффект, лимитирующий скорость тока выдыхаемого воздуха. **Б.** Влияние объема легких на максимальный экспираторный поток. Видно, что при уменьшении объема легких максимальный экспираторный поток становится меньше

повышения давления на внешнюю сторону альвеол и воздухоносных путей при сдавливании грудной клетки. Стрелки указывают, что имеющееся давление действует на внешнюю поверхность как альвеол, так и бронхиол, поэтому это давление не только выдавливает воздух из альвеол по направлению к бронхиолам, но и одновременно сдавливает бронхиолы, что препятствует выходу воздуха из легких. После того как бронхиолы окажутся сдавленными почти полностью, дальнейшее увеличение экспираторного усилия может значительно увеличивать давление в альвеолах, но при этом оно в такой же мере увеличивает степень спадения бронхиол и сопротивление воздухоносных путей, что не допускает дальнейшего увеличения экспираторного потока. Таким образом, при достижении критического уровня экспираторного усилия достигается и максимальный экспираторный поток.

На рис. 42–1Б показано влияние разных степеней спадения легкого (а также спадения бронхиол) на максимальный экспираторный поток. Приведенная в этой части кривая показывает максимальный экспираторный поток при всех уровнях объема легких после того, как здоровый человек, вдохнув максимально возможное количество воздуха, выдыхает его с максимальным экспираторным усилием до момента, когда он больше не может увеличивать скорость выдоха. Обратите внимание, что человек бы-

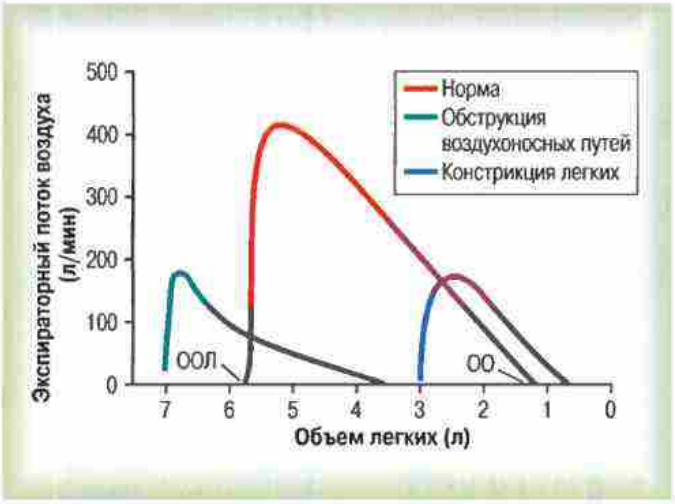


Рис. 42–2

Влияние двух нарушений дыхания (констрикция легких и обструкция воздухоносных путей) на кривую соотношения максимальный экспираторный поток/объем. ООЛ – общий объем легких, ОО – остаточный объем

стро достигает уровня *максимального экспираторного потока* (более чем 400 л/мин). Но какое бы дополнительное экспираторное усилие ни прилагалось, это остается максимальной величиной, которой человек может достичь.

Обратите внимание, что при уменьшении объема легких уменьшается и величина максимального экспираторного потока. В расширенном легком бронхи и бронхиолы остаются открытыми отчасти из-за эластической тяги легких; однако при уменьшении легких эти структуры расслабляются, поэтому бронхи и бронхиолы легче спадаются под влиянием внешнего давления со стороны грудной клетки, при этом прогрессивно уменьшается и величина максимального экспираторного потока.

Отклонения от кривой максимальный экспираторный поток/объем. На рис. 42–2 приведена нормальная кривая соотношения максимальный экспираторный поток/объем вместе с двумя дополнительными кривыми соотношения поток/объем, полученными у больных с болезнями легких: констрикцией легких и частичной обструкцией воздухоносных путей. Обратите внимание, что при *констрикции легких* видно как уменьшение общего объема легких (ООЛ), так и уменьшение остаточного объема (ОО). Из-за того, что легкое не может расширяться до нормального максимального объема, максимальный экспираторный поток также не может подниматься до уровня кривой в норме даже при самом большом из возможных экспираторных усилий. К болезням с констрикцией легких относят фиброзные болезни самих легких (*туберкулез, силикоз*) и болезни с констрикцией грудной клетки (*кифоз, сколиоз, фибротический плеврит*).

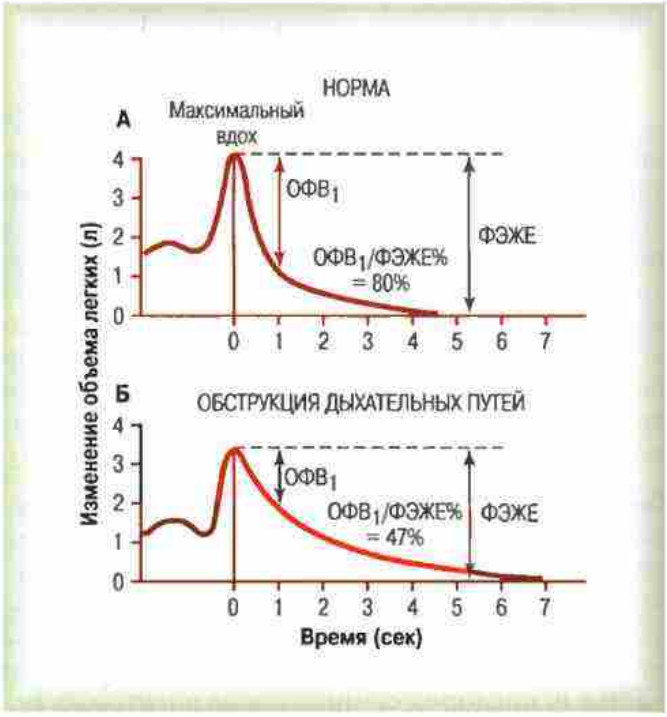


Рис. 42–3

Запись форсированной экспираторной жизненной емкости. **А.** У здорового человека. **Б.** У человека с частичной обструкцией воздухоносных путей («ноль» на шкале объема означает величину остаточного объема). ОФВ – объем форсированного выдоха, ФЭЖЕ – форсированная экспираторная жизненная емкость

При болезнях с *обструкцией воздухоносных путей* совершать выдох обычно намного труднее, чем совершать вдох из-за того, что дополнительное положительное давление в грудной клетке, необходимое для выдоха, значительно увеличивает тенденцию к закрытию воздухоносных путей. Дополнительное отрицательное давление в плевральной полости, появляющееся во время вдоха, как бы «раскрывает» воздухоносные пути одновременно с растяжением альвеол, поэтому воздух легко устремляется в легкие, где оказывается в «ловушке». Через месяцы или годы это увеличивает и ООЛ, и ОО (зеленая кривая на рис. 42–2). При этом из-за обструкции воздухоносных путей, которые и спадаются легче, чем нормальные, значительно уменьшается максимальный экспираторный поток.

Классическим примером болезни, при которой появляется тяжелая обструкция воздухоносных путей, является *астма*. В некоторые фазы развития *эмфиземы* также наблюдается серьезная обструкция.

Форсированная экспираторная жизненная емкость и объем форсированного выдоха

Другим весьма полезным и простым клиническим тестом для оценки функции легких явля-

ется запись *форсированной экспираторной жизненной емкости* (ФЭЖЕ). На рис. 42–3А приведена запись, полученная от человека с легкими в норме, а на рис. 42–3Б — полученная от человека с частичной обструкцией воздухоносных путей. Для записи ФЭЖЕ человек сначала делает максимальный вдох, используя всю емкость легких, затем совершает выдох с максимальным экспираторным усилием и максимальной скоростью и полнотой. Общая величина снижения линии на записи объема легких представляет собой ФЭЖЕ, как показано на рисунке.

Посмотрите на разницу между двумя записями: (1) при легких в норме; (2) при *частичной обструкции* воздухоносных путей. Изменения общего объема ФЭЖЕ отличаются мало и показывают только умеренную разницу в основных емкостных показателях этих двух лиц. Однако есть *большая разница в объемах воздуха, которые могут выдыхать эти люди за каждую секунду*, особенно за первую, поэтому обычно сравнивают полученный объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) с нормой. У здорового человека (см. рис. 42–3А) процентное отношение ФЭЖЕ за первую секунду к общей ФЭЖЕ ($ОФВ_1$/ФЭЖЕ%) равняется 80%, при обструкции воздухоносных путей оно составляет только около 47% (см. рис. 42–3Б). При серьезной обструкции воздухоносных путей, как это часто бывает при астматическом приступе, оно может оказаться ниже 20%.

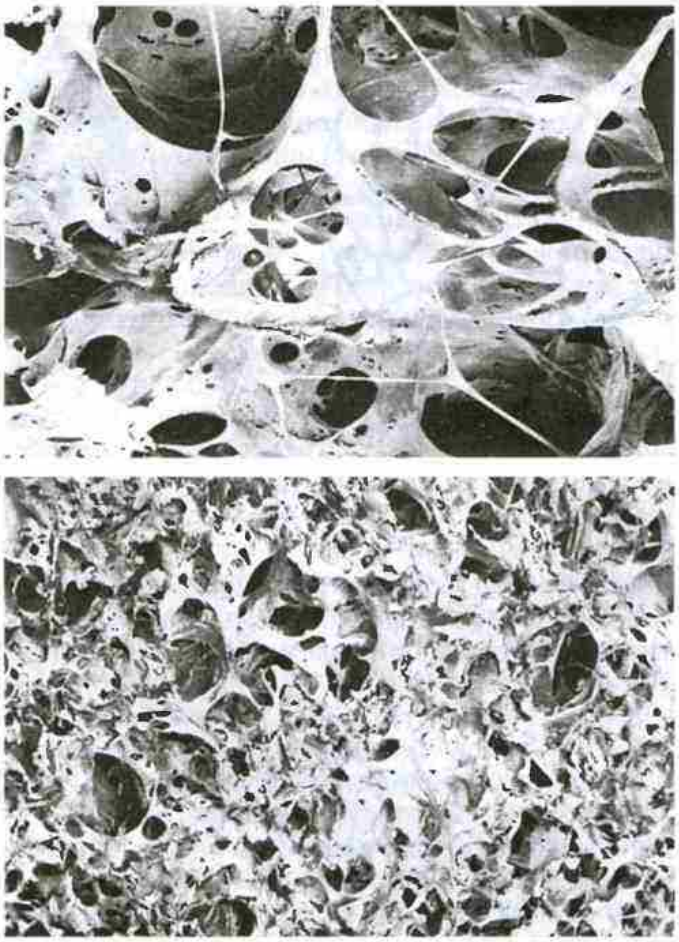


Рис. 42–4

Сопоставление эмфизематозных (вверху) легких и легких в норме (внизу), демонстрирующее массивное разрушение альвеол (предоставлено Patricia Delaney и the Department of Anatomy, The Medical College of Wisconsin)

Физиологические особенности дыхания при легочных заболеваниях

Хроническая эмфизема легких

Термин «*эмфизема легких*» в буквальном смысле означает наличие излишнего объема воздуха в легких. Однако обычно он используется для описания комплексного обструктивного и деструктивного процессов в легких, вызванных многолетним курением. Это состояние возникает при следующих больших патофизиологических изменениях в легких.

1. *Хроническая инфекция*, вызванная вдыханием дыма или других веществ, раздражающих бронхи и бронхиолы. Хроническая инфекция серьезно расстраивает нормальные защитные механизмы воздухоносных путей. Например, под воздействием никотина возникает частичный паралич ресничек дыхательного эпителия. В результате из дыхательных путей будет плохо выводиться слизь, при этом секреция слизи увеличивается, что еще больше осложняет ситуацию. Параллельно происходит торможение альвеолярных макрофагов, и они становятся менее эффективными в борьбе с инфекцией.
2. Инфекция, излишняя слизь и воспалительный отек эпителия бронхиол вызывают *хроническую обструкцию* многих небольших воздухоносных путей.
3. Обструкция воздухоносных путей особенно затрудняет выдох, что является причиной *застоя воздуха в альвеолах* и перерастяжения последних. Вместе с инфекцией легких это вызывает *выраженную деструкцию 50–80% альвеолярных стенок*. Вид эмфизематозного легкого показан на рис. 42–4 (вверху) и рис. 42–5.

Физиологические признаки хронической эмфиземы могут быть крайне разнообразными в зависимости от тяжести болезни и относительной степени обструкции бронхов к деструкции паренхимы. Среди различных отклонений встречаются следующие.

1. Обструкция бронхиол повышает *сопротивление дыхательных путей* и приводит к значительному увеличению работы системы дыхания. Особенно трудным становится продвижение воздуха через бронхиолы во время

Рис. 42–5

Изменения легочных альвеол во время пневмонии и эмфиземы

выдоха, т.к. сила, действующая на легкие, сдавливает не только альвеолы, но и бронхиолы, что также повышает их сопротивление во время выдоха.

2. Выраженная деструкция стенок альвеол намного *снижает диффузионные способности* легких, что приводит к снижению оксигенации крови в легких и уменьшает их способность удаления двуокиси углерода из крови.
3. Часто обструктивный процесс оказывается в одних частях легких более выраженным, чем в других, поэтому некоторые части легких вентилируются хорошо, а другие — плохо. Это является причиной возникновения *очень необычных значений вентиляционно-перфузионного коэффициента* с очень низкими $\dot{V}_A/\dot{Q}$ в некоторых частях (*физиологический шунт*), что сопровождается низкой аэрацией крови, и очень высокими $\dot{V}_A/\dot{Q}$ в других частях (*физиологическое мертвое пространство*), что приводит к ненужной вентиляции — и все это происходит в одних и тех же легких.
4. Потеря большого количества стенок альвеол снижает и количество легочных капилляров, через которые могла бы протекать кровь. В результате часто наблюдается значительное повышение сопротивления легочных сосудов, вызывающее *легочную гипертензию*. Последняя, в свою очередь, перегружает правую половину сердца и часто является причиной возникновения сердечной недостаточности правой половины сердца.

Хроническая эмфизема медленно прогрессирует в течение многих лет. У человека вследствие гиповентиляции многих альвеол и потери стенок альвеол появляются и гипоксия, и гиперкапния. В результате этих изменений появляется тяжелая, длительная, разрушительная нехватка воздуха, которая может продолжаться годами, пока гипоксия и гиперкапния не приведут к летальному исходу. Не слишком ли это большая плата за курение?

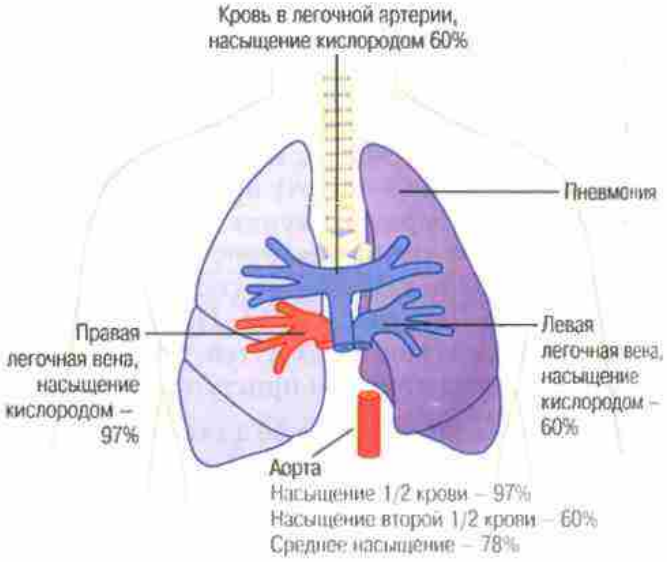


Рис. 42–6

Влияние пневмонии на насыщение крови кислородом в легочной артерии, правой и левой легочных венах и аорте

Пневмония

Термин *«пневмония»* означает любое воспалительное состояние легких, при которых некоторая часть или все альвеолы заполнены жидкостью или клетками крови (см. рис. 42–5). Обычно это *бактериальная пневмония*, которая чаще вызывается *пневмококками*.

Болезнь начинается из инфицирования альвеол; легочная мембрана воспаляется и становится порозной, поэтому из крови в альвеолы проникают жидкость и даже эритроциты и лейкоциты. Инфицированные альвеолы все больше наполняются жидкостью и клетками, а вызывающие инфекцию микробы и вирусы переходят из одних альвеол в другие. Затем следует «консолидация» больших участков легких (иногда целых долей или легкого полностью),

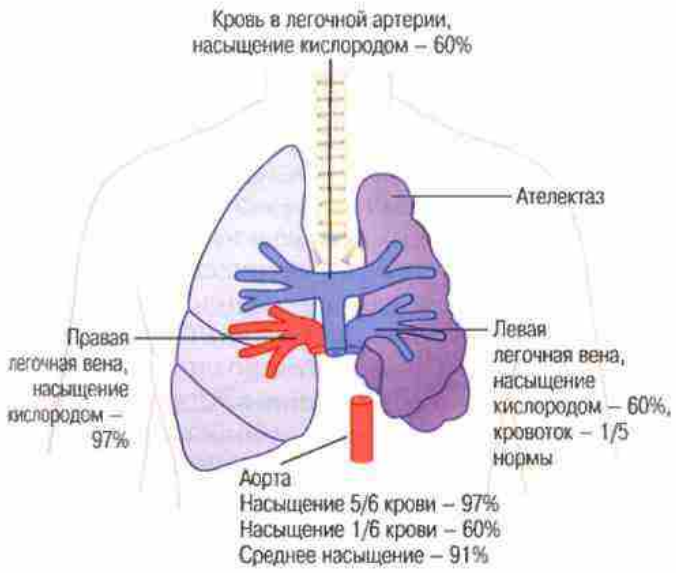


Рис. 42–7

Влияние ателектаза на насыщение крови кислородом в аорте

т.е. пораженные участки наполняются смесью жидкости и обломков клеток.

Во время пневмонии газообменные функции легких меняются в разных стадиях болезни поразному. В ранние стадии процесс пневмонии может локализоваться в одном легком со снижением альвеолярной вентиляции, но с сохранением нормального кровотока в нем. Это приводит к двум отклонениям в функции легких: (1) сокращению общей площади свободной респираторной мембраны; (2) снижению вентиляционно-перфузионного коэффициента. Эти отклонения вызывают *гипоксемию* (низкое содержание кислорода в крови) и *гиперкапнию* (высокое содержание двуокиси углерода в крови).

На рис. 42–6 показано влияние пониженного вентиляционно-перфузионного коэффициента во время пневмонии на насыщение крови кислородом. Видно, что кровь при прохождении вентилируемого легкого насыщается кислородом на 97%, а при прохождении плохо вентилируемого легкого — только на 60%. Средняя насыщенность крови, посылаемой левым желудочком в аорту, составляет только 78%, что намного ниже нормального уровня.

Ателектаз

Ателектаз означает спадение альвеол. Он может произойти в отдельных частях легких или охватить целое легкое. Наиболее частыми причинами возникновения ателектаза являются: (1) полная обструкция дыхательных путей; (2) отсутствие сурфактанта в жидкости, выстилающей альвеолы.

Обструкция воздухоносных путей. Эта разновидность ателектаза обычно происходит в результате: (1) блокады большого количества малых бронхов слизью; (2) обструкции большого бронха большим комом слизи или каким-либо плотным новообразованием. Воздух, оказавшийся за блокадой, рассасывается в течение нескольких минут или часов и попадает в кровь, протекающую по легочным капиллярам. Если легочная ткань достаточно податлива, альвеолы после этого просто спадаются. Но если легкие из-за фиброзной ткани стали ригидными и не могут спадаться, вслед за абсорбцией воздуха из альвеол в них возникает отрицательное давление значительной величины, под его влиянием жидкость из капилляров будет поступать в альвеолы, которые полностью наполнятся отечной жидкостью. При ателектазе всего легкого обычно возникает именно такая ситуация, ее называют *массивным коллапсом легкого.*

Влияние *массивного коллапса легкого* на всю функцию легких показано на рис. 42–7. Коллапс легочной ткани не только закрывает альвеолы, но почти всегда увеличивает *сопротивление кровотоку* в сосудах спавшегося легкого. Частично такое повышение сопротивления происходит от спадения легкого, в результате сосуды сдавливаются и складываются вместе с уменьшением объема легкого. Кроме того, гипоксия в спавшихся альвеолах вызывает дополнительное сужение сосудов (см. главу 38).

Из-за сокращения сосудов сокращается и кровоток через спавшееся легкое. К счастью, бóльшая часть крови направляется в вентилируемое легкое и там хорошо насыщается кислородом. В показанной на рис. 42–7 ситуации через вентилируемое легкое проходит 5/6 массы крови и только 1/6 ее направляется в невентилируемое легкое. В результате общее значение вентиляционно-перфузионного коэффициента падает весьма умеренно, и несмотря на полное выпадение вентиляции целого легкого в аортальной крови наблюдается незначительное уменьшение насыщения кислородом.

Отсутствие сурфактанта как причина спадения легких. Секреция и функция *сурфактанта* в альвеолах рассмотрены в главе 37. Сурфактант секретируется специальными эпителиальными клетками альвеол в жидкость, покрывающую внутреннюю поверхность альвеол. Наличие сурфактанта в альвеолах снижает поверхностное натяжение в них в 2–10 раз, что обычно играет большую роль в предотвращении спадения альвеол. Однако в ряде случаев, например при *болезни гиалиновых мембран* (называемой также *синдромом респираторного дистресса*), которая часто встречается у новорожденных детей, количество выделяемого альвеолами сурфактанта снижена настолько, что поверхностное натяжение альвеолярной жидкости оказывается в несколько раз

выше нормы. У этих детей наблюдается тенденция к спадению легких или наполнению их жидкостью. Многие из этих детей погибают от удушья после ателектаза больших участков легких (см. главу 37).

Астма

Астма характеризуется спастическим сокращением гладких мышц бронхиол, что приводит к частичному закрытию бронхиол и крайне тяжелому дыханию. В течение жизни такое заболевание встречается у 3–5% людей.

Обычно причиной, вызывающей астму, является гиперчувствительность бронхиол к чужеродным веществам в воздухе. У 70% пациентов моложе 30 лет астма вызывается аллергической гиперчувствительностью, особенно к растительной пыльце. У людей старшего возраста причиной астмы почти всегда является гиперчувствительность к содержащимся в воздухе раздражителям неаллергического типа, например к раздражителям, содержащимся в смоге.

Считается, что аллергическая реакция, происходящая при астме аллергического типа, протекает следующим образом: человек с аллергией имеет тенденцию к образованию ненормально высокого количества антител IgE. Реакция этих антител со специфическими антигенами, которые вызвали их образование, обусловливает аллергические реакции (см. главу 34). При астме эти *антитела прикрепляются в основном к тучным клеткам*, присутствующим в интерстициальной ткани легких вблизи бронхиол и малых бронхов. Если склонный к астме человек вдыхает пыльцу, к которой он чувствителен (т.е. на которую он выработал антитела IgE), то пыльца будет реагировать со связанными с тучными клетками антителами; это приведет к выделению этими тучными клетками нескольких разных веществ, в том числе: (а) *гистамина*; (б) *медленно действующей анафилактической субстанции* (которая представляет собой смесь лейкотриенов); (в) *эозинофильного фактора хемотаксиса*; (г) *брадикинина*. Совместное влияние перечисленных факторов, особенно медленно действующей анафилактической субстанции, вызывает: (1) местный отек стенок малых бронхиол и секрецию густой слизи в их пространство; (2) спазм гладких мышц бронхиол. Вследствие этого значительно повышается сопротивление воздухоносных путей.

Ранее было показано, что при астме диаметр бронхиол при выдохе становится меньше, чем при вдохе. Это происходит от спадения бронхиол вследствие усилия выдоха, которое сдавливает бронхиолы снаружи. Бронхиолы в астматических легких и так уже частично закупорены, поэтому дальнейшее их закупоривание под воздействием внешнего давления особенно затрудняет выдох. В результате астматик может вдыхать почти нормально, но выдыхает с большим трудом. При клинических исследованиях обнаруживается: (1) значительное уменьшение скорости максимального выдоха; (2) уменьшение объема выдоха. Все это вместе приводит к одышке, или «нехватке воздуха», — состояние, которое будет рассматриваться далее в этой главе.

Во время острого астматического приступа особенно увеличиваются *функциональная остаточная емкость* и *остаточный объем* легких из-за трудности выведения воздуха из легких. Через несколько лет грудная клетка становится постоянно расширенной (бочкообразной), и показатели функциональной остаточной емкости и остаточного объема легких будут постоянно увеличенными.

Туберкулез

При заболевании туберкулезом туберкулезные бациллы вызывают типичную реакцию ткани легкого: (1) инвазию макрофагов в пораженную ткань; (2) «огораживание» пораженной ткани фиброзной тканью — образование так называемого *туберкула*. Образование туберкула помогает ограничивать дальнейшее распространение туберкулезных бацилл в легких и поэтому считается частью защитного процесса от распространения инфекции. Однако примерно у 3% заболевших туберкулезом такой ограничивающий процесс отсутствует, и при отсутствии лечения туберкулезные бациллы распространяются по всей легочной ткани, часто вызывая обширное разрушение легочной ткани с образованием больших гноящихся каверн.

Таким образом, в поздних стадиях туберкулеза характерно наличие многих очагов фиброза во всех отделах легких и уменьшение общего количества функционирующей легочной ткани. Из-за этого возникают: (1) увеличение «работы» дыхательных мышц для обеспечения вентиляции легких и *уменьшение жизненной емкости* и *дыхательного объема*; (2) *уменьшение общей площади дыхательной мембраны* и *увеличение ее толщины*, в результате возникает *прогрессивное уменьшение диффузионной способности легких*; (3) *отклонение от нормы величины вентиляционно-перфузионного коэффициента* легких, что еще больше уменьшает диффузию кислорода и двуокиси углерода.

Гипоксия и кислородная терапия

Почти все рассмотренные в этой главе ситуации могут оказаться причиной развития выраженной клеточной гипоксии по всему телу. Иногда кислородная терапия имеет большое значение,

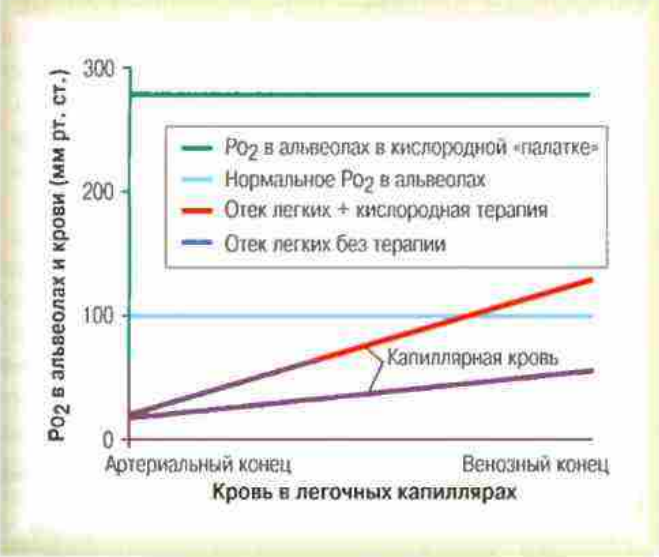


Рис. 42–8

Абсорбция кислорода капиллярной кровью при отеке легких при кислородной терапии и без нее

иногда — умеренное, а в некоторых случаях не имеет никакого значения, поэтому нужно уметь различать типы гипоксии — только тогда можно обсуждать физиологические принципы кислородной терапии. Далее приводим классификацию причин гипоксии.

1. Неадекватная оксигенация крови в легких по внешним причинам:
   а) недостаток кислорода в атмосфере;
   б) гиповентиляция (нервно-мышечные расстройства).
2. Заболевание легких:
   а) гиповентиляция, вызванная повышенным сопротивлением воздухоносных путей или уменьшением растяжимости легких;
   б) изменение альвеолярного вентиляционно-перфузионного коэффициента (из-за увеличения физиологического мертвого пространства или увеличения физиологического шунта);
   в) уменьшение диффузии через дыхательную мембрану.
3. Венозно-артериальные шунты (шунты сердца «справа налево»).
4. Неадекватный транспорт кислорода к тканям кровью:
   а) анемия или патологический гемоглобин;
   б) общая недостаточность кровообращения;
   в) местная недостаточность кровообращения (периферическая, церебральная, коронарная);
   г) отек тканей.
5. Неадекватная способность ткани использовать кислород:
   а) отравление клеточных окислительных ферментов;
   б) уменьшенная способность использования кислорода в метаболизме клетки вследствие отравления, недостатка в витаминах и др.

Эта классификация типов гипоксии в основном вытекает из приведенных в данной главе рассуждений. Только один из типов гипоксии в этой классификации требует разъяснения: гипоксия, вызванная неадекватной способностью тканевых клеток использовать кислород.

Неадекватная способность ткани использовать кислород. Классическим примером неадекватной способности тканевых клеток использовать кислород является *отравление цианидом*, при котором работа фермента *цитохромоксидазы* блокируется цианидом до такой степени, что ткани не способны использовать кислород даже при его избытке. К гипоксии такого типа может привести и *недостаток некоторых окислительных тканевых ферментов* или других составляющих окислительной системы ткани. Типичным примером является болезнь *бери-бери*, при которой из-за *дефицита витамина В* подавляются некоторые важные фазы утилизации кислорода тканями и образования двуокиси углерода.

Влияние гипоксии на организм. Достаточно выраженная гипоксия может вызвать гибель клеток во всем организме, но в менее тяжелых случаях она вызывает в основном снижение: (1) умственной активности; (2) работоспособности мышц. Эти влияния будут специально рассматриваться в главе 43 в связи с физиологией в условиях больших высот.

Кислородная терапия при разных типах гипоксии

Подавать пациенту кислород можно: (1) помещая голову пациента в «палатку», содержащую воздух с повышенным содержанием кислорода; (2) предлагая ему вдыхать через маску чистый кислород или воздух с высокой концентрацией кислорода; (3) вводя кислород через трубку в носу.

Если вспомнить основные физиологические принципы деления гипоксии на разные типы, можно решить, когда следует применять кислородную терапию и насколько это необходимо.

В случае *атмосферной гипоксии* при помощи кислородной терапии можно полностью скорректировать сниженный уровень кислорода во вдыхаемом воздухе.

При *гиповентиляционной гипоксии* человек при вдыхании 100% кислорода с каждым вдохом может ввести в альвеолы в 5 раз больше кислорода, чем при вдыхании нормального атмосферного воздуха, поэтому и в этом случае кислородная терапия может оказаться крайне благотвор-

ной. (Однако она никак не повлияет на вызванное той же гиповентиляцией повышенное содержание двуокиси кислорода в крови.)

При *гипоксии, вызванной нарушением диффузии через альвеолярную мембрану,* применение кислородной терапии дает в основном тот же результат, что при гиповентиляционной гипоксии, т.к. кислородная терапия может повысить Po_2 в альвеолах от нормального уровня около 100 мм рт. ст. до 600 мм рт. ст. При этом градиент давления кислорода, способствующий диффузии кислорода из альвеол в кровь, растет от нормальной величины (60 мм рт. ст.) до 560 мм рт. ст., т.е. более чем на 800%. Этот весьма благотворный эффект кислородной терапии при диффузионной гипоксии показан на рис. 42–8: кровь в легких пациента с отеком легких поглощает кислород в 3–4 раза быстрее, чем это было бы без кислородной терапии.

В случаях *гипоксии, вызванной анемией, нарушением транспорта кислорода гемоглобином, недостаточностью кровообращения или физиологическим шунтом,* кислородная терапия имеет намного меньшую ценность, т.к. в этих случаях в альвеолах присутствует достаточное количество кислорода и проблема состоит в том, что нарушены один или более механизмов транспорта кислорода из легких в ткани. Но даже в этих случаях при повышении концентрации кислорода в альвеолах до максимума, когда количество транспортируемого гемоглобином кислорода вряд ли изменится, некоторое дополнительное количество кислорода (от 7 до 30%) может переноситься кровью в растворенном виде. Это небольшое количество дополнительного кислорода может оказаться решающим в борьбе за жизнь.

В разных случаях *гипоксий, возникающих при неадекватном использовании кислорода тканями,* нарушения связывания кислорода в легких или транспорта его в ткани отсутствуют. Причиной их возникновения является неспособность системы метаболических ферментов использовать доставленный в ткани кислород, поэтому в этих случаях кислородная терапия вряд ли может дать ощутимую пользу.

Цианоз

Термин «*цианоз*» означает синюшность кожи, причиной которой является излишнее количество деоксигенированного гемоглобина в кровеносных сосудах, особенно в капиллярах кожи. Этот деоксигенированный гемоглобин имеет интенсивную темно-синюю окраску, что и придает коже синюшный оттенок.

Выраженный цианоз появляется в случаях, когда *артериальная кровь* содержит более 5 г деоксигенированного гемоглобина в 100 мл крови. У больных *анемией* почти никогда не бывает

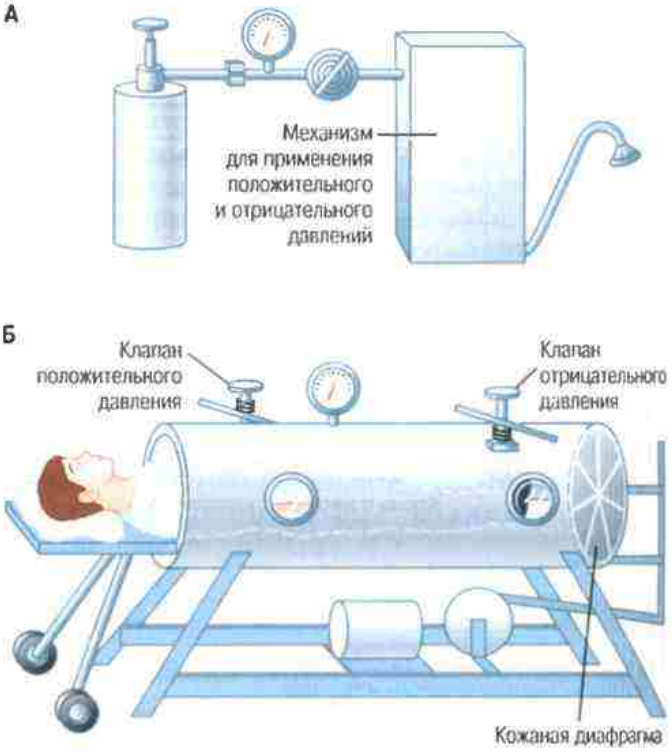


Рис. 42–9

А. Аппарат для искусственной вентиляции легких. **Б.** Бак-респиратор

цианоза, потому что у них при снижении количества гемоглобина в 100 мл крови может не оказаться 5 г деоксигенированного гемоглобина. С другой стороны, у человека с излишком эритроцитов в крови, как бывает при *истинной полицитемии,* наличие большого количества излишнего гемоглобина, который может оказаться деоксигенированным, часто оказывается причиной возникновения цианоза, даже если остальные показатели находятся в пределах нормы.

Гиперкапния

Гиперкапния — это излишек двуокиси углерода в жидкостях тела. На первый взгляд, может казаться, что любое изменение дыхания, которое вызывает гипоксию, вызовет при этом и гиперкапнию. Но гиперкапния встречается вместе с гипоксией только тогда, когда последняя вызвана *гиповентиляцией* или *недостаточностью кровообращения.* Причины этого заключаются в следующем.

Гипоксия, вызываемая *слишком маленьким содержанием кислорода в воздухе, слишком маленьким количеством гемоглобина или блокадой ферментов окисления,* связана только с доступностью кислорода или потреблением кислорода в тканях. Легко понять, что эти формы гипоксии не сопровождаются гиперкапнией.

При гипоксии, возникающей при ухудшении диффузии через легочную мембрану или ткани,

обычно не наблюдается серьезной гиперкапнии, т.к. двуокись углерода диффундирует в 20 раз быстрее, чем кислород. Появление гиперкапнии немедленно стимулирует легочную вентиляцию, и это скорректирует гиперкапнию, но гипоксию — не всегда.

Если же гипоксия возникает из-за гиповентиляции, то выход двуокиси углерода из альвеол в атмосферу пострадает в такой же мере, как поступление кислорода. Вместе с гипоксией возникает гиперкапния. При недостаточности кровообращения уменьшение кровотока также снижает выведение двуокиси углерода из тканей, поэтому кроме гипоксии тканей возникает и гиперкапния. Однако транспортная способность крови для двуокиси углерода превышает таковую для кислорода более чем в 3 раза, в результате возникающая гиперкапния окажется намного меньше гипоксии ткани.

Когда P_{CO_2} в альвеолах поднимается выше 60–75 мм рт. ст., здоровый во всех отношениях человек будет дышать с такой частотой и глубиной, на которые он вообще способен, и «нехватка воздуха» (*одышка*) становится очень сильной.

Когда P_{CO_2} поднимается до 80–100 мм рт. ст., человек становится сонливым, иногда может оказаться в полукоматозном состоянии. При P_{CO_2} 120–150 мм рт. ст. может наступить смерть. При таких высоких значениях P_{CO_2} излишек двуокиси углерода будет не стимулировать, а, наоборот, подавлять дыхание. Возникает порочный круг: (1) больше двуокиси углерода; (2) все большее подавление дыхания; (3) еще больше двуокиси углерода и т.д. Это быстро приводит к смерти от дыхательной недостаточности.

Одышка

Одышка — это состояние психического страдания, возникающее в связи с неспособностью добиться уровня вентиляции, покрывающего потребность в воздухе. В обиходе это называют *нехваткой воздуха.*

Развитие ощущения одышки часто вызывается тремя факторами: (1) ненормальным содержанием дыхательных газов в жидкостях тела, особенно гиперкапнией и в значительно меньшей степени — гипоксией; (2) объемом работы, который потребуется от дыхательных мышц для достижения адекватной вентиляции; (3) психическим состоянием.

Особенно часто тяжелая одышка развивается из-за излишнего образования двуокиси углерода в жидкостях тела. Однако иногда количество как двуокиси углерода, так и кислорода в жидкостях находятся на нормальном уровне, но для поддержания этих уровней дыхательных газов потребуется форсированное дыхание. В таких случаях повышенная активность дыхательных мышц часто ощущается человеком, как одышка.

Наконец, человек может испытывать одышку из-за отклонений в психике, несмотря на нормальные показатели дыхания. В таком случае наблюдается *нейрогенная*, или *эмоциональная, одышка.* Например, почти каждый человек, который начинает обращать внимание на свое дыхание, может начать дышать немного глубже обычного, т.к. при этом он ощущает небольшую одышку. Это ощущение заметно усиливается у людей, боящихся оказаться в условиях, где они не смогут получить достаточное количество воздуха, например входя в маленькое или переполненное людьми помещение.

Искусственное дыхание

Аппарат для искусственной вентиляции легких. Существуют много типов таких аппаратов, и каждый из них имеет собственные характерные принципы работы. Приведенный на рис. 42–9А аппарат для искусственной вентиляции легких состоит из резервуара для кислорода или воздуха, механизма создания периодического положительного давления (в некоторых из них можно получить и отрицательное давление) и маски, которую надевают на лицо пациента, или устройства для присоединения аппарата к внутритрахеальной трубке. Во время цикла повышения положительного давления аппарат нагнетает воздух через маску или внутритрахеальную трубку в легкие пациента и в оставшийся период времени позволяет воздуху пассивно выйти из легких.

Ранее аппараты для искусственной вентиляции легких часто вызывали повреждения легких из-за излишне высокого положительного давления. Одно время их использование подвергали резкой критике. Теперь на них установлены ограничители положительного давления, при помощи которых оно обычно устанавливается в границах 12–15 см вод. ст. для легких в норме (для ригидных легких — иногда намного больше).

Бак-респиратор («железные легкие»). На рис. 42–9Б показан бак-респиратор. Тело пациента находится внутри бака, а голова выведена через эластичный, не пропускающий воздух воротник. В противоположном голове пациента конце бака имеется кожаная диафрагма, которая при помощи мотора двигается вперед-назад в диапазоне, достаточном для повышения и понижения давления внутри бака. При движении кожаной диафрагмы внутрь бака около тела пациента развивается положительное давление, что вызывает выдох; возникающее при движении диафрагмы в обратную сторону отрицательное давление вызывает вдох. Величина положительного и отрицательного давлений контролируется соответствующими клапанами. Обычно кла-

паны отрегулированы так, что вызывающее вдох отрицательное давление достигает уровня от −10 до −20 см вод. ст., а вызывающее выдох положительное давление достигает уровня от 0 до +5 см вод. ст.

Влияние аппарата для искусственной вентиляции легких и бака-респиратора на венозный возврат. Когда аппарат нагнетает в легкие воздух под положительным давлением или когда в баке-респираторе *снижают* давление вокруг тела пациента, внутрилегочное давление становится больше, чем в других частях тела. Это тормозит возврат кровотока из периферических вен в грудную клетку и сердце. В результате применение повышенного давления при использовании аппарата для искусственной вентиляции легких и бака-респиратора может привести к снижению сердечного выброса, иногда это может оказаться смертельным. Например, поддержание в легких пациента положительного давления в течение нескольких минут на уровне более 30 мм рт. ст. может привести к летальному исходу из-за неадекватного венозного возврата крови к сердцу.

Литература

Albert R., Spiro S., Jett J. Comprehensive Respiratory Medicine. Philadelphia: Mosby, 2002.

Barnes P.J., Adcock I.M. How do corticosteroids work in asthma? Ann Intern Med 139:359, 2003.

Basu S., Fenton M.J. Toll-like receptors: function and roles in lung disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 286:L887, 2004.

Cardoso W.V. Molecular regulation of lung development. Annu Rev Physiol 63:471, 2001.

Carter E.P., Garat C., Imamura M. Continual emerging roles of HO-1: protection against airway inflammation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 287:L24, 2004.

Dwyer T.M. Cigarette smoke-induced airway inflammation as sampled by the expired breath condensate. Am J Med Sci 326:174, 2003.

Knight D.A., Holgate S.T. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. Respirology 8:432, 2003.

McConnell A.K., Romer L.M. Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease: the role of respiratory muscle function and training. Sports Med 34:117, 2004.

Naureckas E.T., Solway J. Clinical practice. Mild asthma. N Engl J Med 345:1257, 2001.

Page S., Ammit A..J, Black J.L., Armour C.L. Human mast cell and airway smooth muscle cell interactions: implications for asthma. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 281:L1313, 2001.

Rodrigo G.J., Rodrigo C., Hall J.B. Acute asthma in adults: a review. Chest 125:1081, 2004.

Schwiebert L.M. Cystic fibrosis, gene therapy, and lung inflammation: for better or worse? Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 286:L715, 2004.

Sin D.D., McAlister F.A., Man S.F., Anthonisen N.R. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. JAMA 290:2301, 2003.

Wardlaw A.J., Brightling C.E., Green R. et al. New insights into the relationship between airway inflammation and asthma. Clin Sci (Lond) 103:201, 2002.

West J.B. Pulmonary Physiology and Pathophysiology: An Integrated, Case-Based Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Whitsett J.A., Weaver T.E. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. N Engl J Med 347:2141, 2002.

Wills-Karp M., Ewart S.L. Time to draw breath: asthma-susceptibility genes are identified. Nat Rev Genet 5:376, 2004.

Авиационная, космическая и гипербарическая физиология

43. Авиационная, высотная и космическая физиология

44. Физиология глубоководных погружений и других гипербарических состояний

Авиационная, высотная и космическая физиология

По мере того как люди поднимаются все выше во время горных восхождений, в самолетах и космических кораблях, все более важным становится понимание влияния на человеческий организм высоты и сниженного давления газовой среды (так же, как и некоторых других факторов — ускорений, невесомости и др.). Данная глава посвящена этим проблемам.

Физиологические эффекты сниженного парциального давления кислорода в газовой среде

Барометрическое давление на различных высотах. В табл. 43–1 даны приблизительные значения *барометрического давления* и *парциального давления кислорода* на различных высотах. Видно, что на уровне моря барометрическое давление составляет 760 мм рт. ст., на высоте 3048 м — только 523, а на высоте 15240 м — 87 мм рт. ст. Это снижение барометрического давления является основной причиной всех проблем высотной физиологии, связанных с гипоксией, поскольку по мере его падения парциальное давление кислорода в атмосфере пропорционально снижается, оставаясь все время немного ниже 21% общего барометрического давления. Так, на уровне моря P_{O_2} составляет 159 мм рт. ст., тогда как на высоте 15240 м — лишь 18 мм рт. ст.

Альвеолярное P_{O_2} при подъеме на различные высоты

Двуокись углерода и водяной пар уменьшают напряжение кислорода в альвеолярном газе. Даже на больших высотах двуокись углерода непрерывно выделяется из крови в альвеолы. Кроме того, с дыхательных поверхностей в выдыхаемый воздух испаряется вода. Эти два газа разбавляют кислород в альвеолах, уменьшая его концентрацию. Независимо от высоты при условии нормальной температуры тела давление водяных паров в альвеолах равно 47 мм рт. ст.

Альвеолярное давление углекислого газа (P_{CO_2}) во время пребывания на очень больших высотах снижается (по сравнению с 40 мм рт. ст. на уровне моря) до более низких значений. У *акклиматизированного человека*, вентиляция легких которого возрастает примерно в 5 раз, P_{CO_2} в связи с усиленным дыханием снижается до значений, близких к 7 мм рт. ст.

Теперь рассмотрим, как парциальное давление этих двух газов влияет на альвеолярный кислород. Предположим, что барометрическое давление падает от 760 мм рт. ст. (нормального значения на уровне моря) до 253 мм рт. ст. (как на вершине Эвереста, высота которого —

Табл. 43–1

Влияние острого воздействия низких атмосферных давлений на концентрацию газов в альвеолах и насыщение артериальной крови кислородом*

			Дыхание воздухом			Дыхание чистым кислородом		
Высота (м)	Барометрическое давление (мм рт. ст.)	P_{O_2} в воздухе (мм рт. ст.)	P_{CO_2} в альвеолах (мм рт. ст.)	P_{O_2} в альвеолах (мм рт. ст.)	Насыщение артериальной крови кислородом (%)	P_{CO_2} в альвеолах (мм рт. ст.)	P_{O_2} в альвеолах (мм рт. ст.)	Насыщение артериальной крови O_2 (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
3048	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	436	100
6096	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
9144	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
11887	141	29				36	58	84
14326	87	18				24	16	15

* Цифры в скобках соответствуют значениям при акклиматизации.

8847,73 м). При этом 47 мм рт. ст. приходится на водяные пары, а на все другие газы остается всего 206 мм рт. ст. У *акклиматизированного человека* 7 мм рт. ст. из 206 мм рт. ст. приходится на долю CO_2 и, следовательно, остается лишь 199 мм рт. ст. Если бы организм не потреблял кислород, он составлял бы 1/5 из этих 199 мм рт. ст. и, таким образом, парциальное давление кислорода в альвеолах было бы 40 мм рт. ст. Однако некоторое количество этого кислорода постоянно поступает в кровь, оставляя в альвеолярном газе примерно 35 мм рт. ст. кислорода. На вершине Эвереста только самые устойчивые к гипоксии из акклиматизированных людей с трудом могут выжить при дыхании атмосферным воздухом. Но при дыхании чистым кислородом эффект совершенно иной, как мы увидим далее.

Альвеолярное P_{O_2} на различных высотах. Пятая колонка табл. 43–1 показывает приблизительные значения P_{O_2} в альвеолах на различных высотах при дыхании воздухом для *неакклиматизированного* и *акклиматизированного* человека. На уровне моря альвеолярное P_{O_2} составляет 104 мм рт. ст., на высоте 6096 м у неакклиматизированного человека оно падает приблизительно до 40 мм рт. ст., а у акклиматизированного — лишь до 53 мм рт. ст. Такая разница объясняется тем, что у акклиматизированного человека альвеолярная вентиляция возрастает в гораздо большей степени, чем у неакклиматизированного, что мы обсудим далее.

Насыщение гемоглобина кислородом на разных высотах. На рис. 43–1 показано насыщение артериальной крови кислородом на разных высотах при дыхании воздухом и чистым кислородом. До высоты 3048 м насыщение артериальной крови кислородом остается на уровне не менее 90% даже при дыхании воздухом. Выше 3048 м кислородное насыщение артериальной крови, как демонстрирует голубая кривая на рисунке, быстро падает до значений чуть ниже 70% на высоте 6096 м и до значительно меньших значений на еще больших высотах.

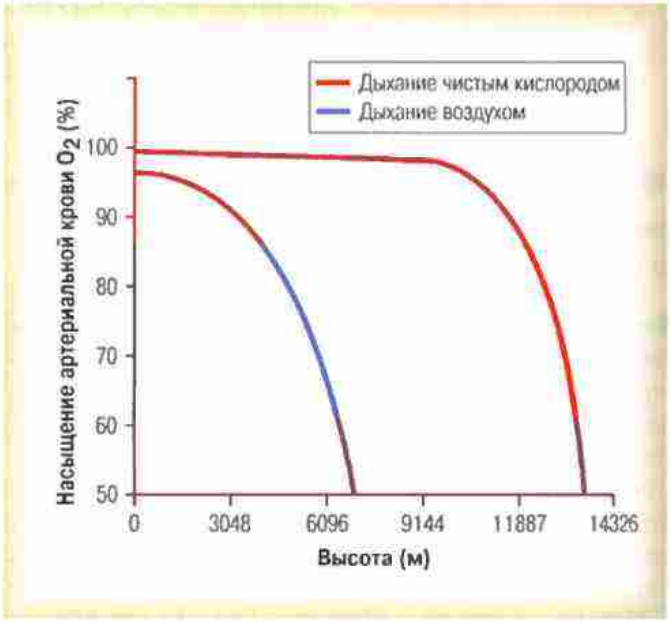


Рис. 43–1

Влияние большой высоты на насыщение артериальной крови кислородом при дыхании воздухом и дыхании чистым кислородом

Влияние дыхания чистым кислородом на альвеолярное P_{O_2}

Когда вместо воздуха человек дышит чистым кислородом, основную часть альвеолярного пространства, прежде занятую азотом, заполняет кислород. В этом случае альвеолярное P_{O_2} на высоте 9144 м у летчика достигло бы достаточно высокого уровня, равного 139 мм рт. ст., вместо 18 мм рт. ст. при дыхании воздухом (см. табл. 43–1).

Красная кривая на рис. 43–1 демонстрирует насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови при дыхании чистым кислородом на различных высотах. Обратите внимание, что насыщение остается выше 90% при подъеме до высоты около 11887 м и затем быстро падает, достигая примерно 50% на высоте около 14326 м.

«Потолок» при дыхании воздухом и дыхании кислородом в негерметизированном самолете

Сравнение двух кривых насыщения артериальной крови кислородом на рис. 43–1 наглядно демонстрирует, что при дыхании чистым кислородом в негерметизированном самолете летчик может подняться значительно выше, чем при дыхании воздухом. Например, в условиях дыхания кислородом насыщение артериальной крови кислородом на высоте 14326 м составляет примерно 50%, что эквивалентно насыщению артериальной крови кислородом на высоте 7010 м при дыхании воздухом. Известно, что без акклиматизации у человека обычно сохраняется сознание до тех пор, пока насыщение артериальной крови кислородом не снизится до 50%. Следовательно, если летчик дышит воздухом, предельной высотой для его кратковременного пребывания в негерметизированном самолете является 7010 м, а если он дышит чистым кислородом, предельная высота — 14326 м при условии, что аппаратура для снабжения кислородом функционирует идеально.

Острые проявления гипоксии

У неакклиматизированного человека при дыхании воздухом некоторые основные признаки острой гипоксии (сонливость, умственная и мышечная утомляемость, иногда головная боль, тошнота и эйфория) начинают проявляться примерно на высоте 3657,6 м. Эти симптомы прогрессируют до стадии мышечных подергиваний и судорожных приступов на высоте, превышающей 5486,4 м, и, наконец, при подъеме выше 7010,4 м неакклиматизированный человек впадает в коматозное состояние с наступающим вскоре вслед за этим смертельным исходом.

Одним из самых существенных эффектов гипоксии является уменьшение умственной работоспособности, что приводит к ухудшению памяти и способности к критической оценке ситуаций, появляются трудности при выполнении точных движений. Например, если летчик без акклиматизации находится на высоте 4500 м в течение 1 ч, его умственная работоспособность обычно падает приблизительно на 50% нормы, а после 18 ч пребывания на такой высоте этот показатель снижается примерно до 20% нормальных значений.

Адаптация к низкому Po_2

Человек, находящийся на больших высотах в течение дней, недель или лет, все больше адаптируется к низкому Po_2, и его отрицательное воздействие на организм уменьшается. Это позволяет человеку выполнять более тяжелую работу, не испытывая симптомов гипоксии, или подниматься еще выше.

Основными средствами адаптации к гипоксии являются: (1) значительное увеличение легочной вентиляции; (2) увеличение количества эритроцитов; (3) увеличение диффузионной способности легких; (4) увеличение васкуляризации периферических тканей; (5) увеличение способности тканевых клеток использовать кислород, несмотря на низкий Po_2.

Увеличение легочной вентиляции — роль артериальных хеморецепторов. Непосредственное воздействие сниженного Po_2 стимулирует артериальные хеморецепторы, что максимально увеличивает альвеолярную вентиляцию примерно в 1,65 раза по сравнению с нормой. При этом компенсация на высоте происходит в течение нескольких секунд, что позволяет человеку подняться на несколько сотен метров выше, чем было бы возможно без увеличения вентиляции. В дальнейшем если человек остается на очень большой высоте несколько дней, хеморецепторы опосредуют еще большее увеличение вентиляции (приблизительно в 5 раз выше нормальных значений).

Немедленное увеличение вентиляции при подъеме на большую высоту вымывает значительное количество углекислого газа, уменьшая Pco_2 и увеличивая pH жидкостей организма. Эти изменения *тормозят* дыхательный центр ствола мозга, таким образом *противодействуя стимуляции дыхания через влияние сниженного Po_2 на периферические хеморецепторы каротидных и аортальных телец*. Но в последующие 2–5 сут это торможение угасает, позволяя дыхательному центру реагировать в полную силу на гипоксическую стимуляцию периферических хеморецепторов, и вентиляция возрастает примерно в 5 раз.

Полагают, что причиной угасания торможения является снижение концентрации ионов бикарбоната в спинномозговой жидкости и мозговой ткани. Это, в свою очередь, уменьшает pH жидкости, окружающей хемочувствительные нейроны дыхательного центра, что усиливает его активность, стимулирующую дыхание.

Важным механизмом постепенного уменьшения концентрации бикарбонатов является почечная компенсация дыхательного алкалоза (см. главу 30). Почки реагируют на снижение Pco_2 уменьшением секреции ионов водорода и увеличением выведения бикарбонатов. Эта метабо-

лическая компенсация дыхательного алкалоза постепенно снижает концентрацию бикарбонатов плазмы и спинномозговой жидкости, возвращая pH к нормальному значению, и частично снимает тормозное влияние на дыхание низкой концентрации ионов водорода. Таким образом, после осуществления почечной компенсации алкалоза дыхательный центр становится значительно более чувствительным к связанному с гипоксией раздражению периферических хеморецепторов.

Увеличение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в ходе акклиматизации. Гипоксия является основным стимулом для увеличения продукции эритроцитов (см. главу 32). Когда человек подвергается гипоксическому воздействию в течение многих недель, обычно показатель гематокрита постепенно увеличивается от нормального значения 40 до 45 и далее, вплоть до значений, близких к 60, а концентрация гемоглобина в крови в среднем возрастает от 15 до 20 г/дл.

Кроме того, общий объем крови часто увеличивается на 20–30%. Наряду с увеличением концентрации гемоглобина это дает абсолютный прирост гемоглобина в организме на 50% и более.

Увеличение диффузионной способности после акклиматизации. Вспомним, что нормальная диффузионная способность кислорода через легочную мембрану равна 21 мл/мм рт. ст./мин, а во время физической работы этот показатель может возрастать в 3 раза. Подобное увеличение диффузионной способности происходит на большой высоте.

Частично этот эффект является следствием увеличения объема крови в капиллярах легких, что растягивает капилляры, увеличивая площадь поверхности, через которую кислород диффундирует в кровь. Кроме того, возрастает объем воздуха в легких, еще больше увеличивая площадь поверхности альвеолярно-капиллярной мембраны. Дополнительный вклад в развитие эффекта вносит повышение давления в легочной артерии; это способствует поступлению крови в большее, чем в норме, число альвеолярных капилляров, что особенно выражено в верхних отделах легких, которые при обычных условиях перфузируются слабо.

Изменения на уровне системы микроциркуляции во время акклиматизации. Увеличение плотности капиллярной сети в тканях. Сразу после подъема человека на большую высоту сердечный выброс часто возрастает примерно на 30%, но затем *в течение нескольких недель по мере увеличения гематокритного показателя крови* возвращается к нормальному значению, поэтому количество кислорода, доставляемого к периферическим тканям, остается практически в норме.

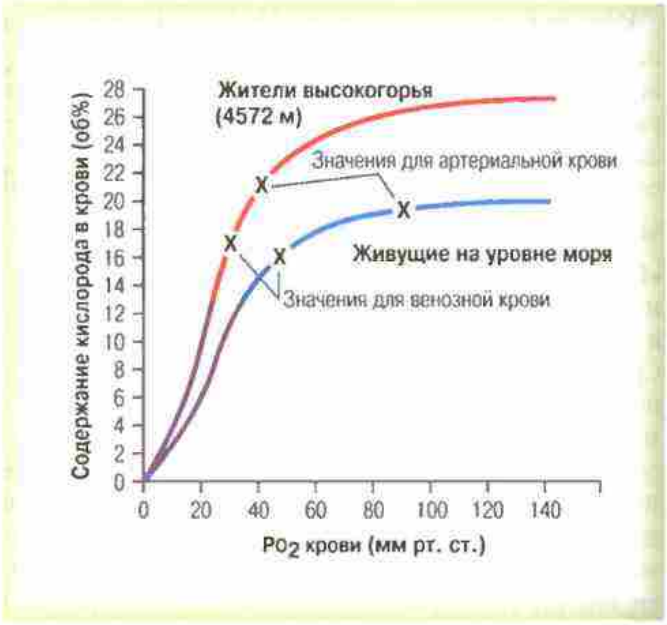


Рис. 43–2

Кривые диссоциации оксигемоглобина, демонстрирующие соответствующие уровни Po_2 и содержание кислорода в артериальной и венозной крови у коренных жителей высокогорья (красная кривая) и у людей, постоянно живущих на уровне моря (синяя кривая), в условиях их естественного обитания [Oxygen-dissociation curves for bloods of high-altitude and sea-level residents. PAHO Scientific Publication No. 140, Life at High Altitudes, 1966]

Другим направлением адаптации сосудистой системы является *усиленный прирост числа капилляров за пределами легочной ткани, в системе большого круга кровообращения*, что называют *увеличением плотности капиллярной сети* (или *ангиогенезом*). Это особенно характерно для животных, рожденных и вскормленных на большой высоте, и менее выражено у животных, попавших в условия высокогорья на более поздних этапах жизни.

Увеличение количества капилляров в ответ на хроническую гипоксию особенно выражено в активно работающих тканях. Например, плотность капилляров в миокарде правого желудочка заметно возрастает из-за сочетанного воздействия гипоксии и дополнительной нагрузки на правый желудочек, связанной с легочной гипертензией, которая развивается на большой высоте.

Клеточный уровень акклиматизации. Клетки животных, рожденных на высоте 3962–5182 м, богаче митохондриями и системами ферментов окислительного фосфорилирования по сравнению с клетками животных, живущих на уровне моря. В связи с этим предполагается, что у хорошо акклиматизированных к высоте людей клетки тканей также могут использовать кислород более эффективно, чем у тех, кто живет на уровне моря.

Естественная акклиматизация людей, рожденных и живущих в условиях высокогорья

Многие местные жители в Андах и Гималаях живут на высотах, превышающих 3962 м. Например, группа людей в Перуанских Андах проживает на высоте 5334 м, а работает на высоте до 5791 м. Многие из этих аборигенов там родились и живут в этих условиях в течение всей жизни. Во всех аспектах акклиматизации абориген превосходит даже наиболее акклиматизированного жителя равнин, проживающего в высокогорье 10 лет и более. Акклиматизация коренного жителя начинается с младенчества. Размер его грудной клетки, как правило, сильно увеличен, а размер тела несколько уменьшен, что дает высокое соотношение вентиляционной способности к массе тела. Кроме того, сердце, с рождения перекачивающее дополнительный объем сердечного выброса, значительно крупнее сердца жителя равнины.

У аборигенов облегчена также доставка кислорода из крови к тканям. Например, на рис. 43–2 показаны кривые диссоциации оксигемоглобина для живущих на уровне моря и для тех, кто живет на высоте 4572 м. Обратите внимание, что у аборигенов высокогорья Po_2 артериальной крови составляет всего 40 мм рт. ст., но из-за большого количества гемоглобина содержание кислорода в их артериальной крови выше, чем у жителей равнины. Видно также, что у коренных жителей высокогорья, несмотря на очень низкий уровень артериального Po_2, уровень Po_2 венозной крови составляет лишь 15 мм рт. ст., т.е. меньше, чем данный показатель у живущих на уровне моря. Это свидетельствует о том, что у естественно акклиматизированных аборигенов высокогорья транспорт кислорода к тканям осуществляется чрезвычайно эффективно.

Сниженная работоспособность на больших высотах и положительное влияние акклиматизации

Кроме снижения умственной работоспособности при гипоксии, что обсуждалось ранее, в этих условиях значительно снижена и работоспособность всех мышц. Это относится не только к скелетной мускулатуре, но и к сердечной мышце.

В целом работоспособность уменьшается прямо пропорционально снижению максимально возможной для организма скорости потребления кислорода.

Чтобы понять важность акклиматизации для увеличения работоспособности, сравним работоспособность акклиматизированных и неакклиматизированных людей на высоте 5182 м.

	Работоспособность (% нормы)
Неакклиматизированные	50
Акклиматизированные в течение 2 мес	68
Аборигены, живущие на высоте 4023 м, но работающие на высоте 5182 м	87

Таким образом, даже хорошо акклиматизированный обитатель равнины практически никогда не сможет достичь работоспособности естественно акклиматизированных аборигенов.

Острая горная болезнь и высотный отек легких

У некоторых людей при быстром подъеме на большую высоту развивается острое патологическое состояние — вплоть до смертельного исхода, если человек не получит кислород или не будет эвакуирован вниз. Болезнь начинает проявляться в период от нескольких часов до 2 сут после подъема. Чаще всего это связано со следующими двумя явлениями.

1. *Острый отек мозга.* Как полагают, это результат локального расширения мозговых сосудов в связи с гипоксией. Расширение артериол увеличивает капиллярный кровоток, способствуя подъему внутрикапиллярного давления, что, в свою очередь, усиливает фильтрацию жидкости в ткани мозга. Отек мозга может привести к резкой дезориентации и другим явлениям, связанным с нарушением функции мозга.
2. *Острый отек легких.* Причина этого явления все еще не известна, но предполагают следующее. Тяжелая гипоксия вызывает мощный спазм легочных артериол, который в одних частях легких гораздо более выражен, чем в других. В связи с этим все более значительная часть легочного кровотока направляется через еще не суженные сосуды, число которых постепенно уменьшается. Предполагаемым результатом этого является резкое повышение давления в капиллярах данных областей, что ведет к местному отеку. Постепенное вовлечение в процесс все большей части легких приводит к распространению отека и тяжелой дыхательной недостаточности, которая может быть летальной. Если человеку предоставляется возможность дышать кислородом, процесс обычно полностью прекращается в течение нескольких часов.

Хроническая горная болезнь

Иногда у человека, пребывающего на большой высоте слишком долго, развивается *хроническая горная болезнь*, для которой характерны следующие симптомы: (1) масса эритроцитов и гематокритный показатель значительно возрастают; (2) давление в легочной артерии повы-

Рис. 43–3

Изменения систолического (верхняя часть кривой) и диастолического (нижняя часть кривой) артериальных давлений после резкого и продолжительного воздействия на сидящего человека силы ускорения, равной 3,3 G и ориентированной сверху вниз [Martin E.E., Henry J.P. Effects of time and temperature upon tolerance to positive acceleration. J Aviation Med 22:382, 1951]

шается до значений, превосходящих его нормальное увеличение в процессе акклиматизации; (3) правая половина сердца значительно увеличивается; (4) системное артериальное давление начинает снижаться; (5) развивается застойная сердечная недостаточность. Обычно это приводит к смерти, если человек не будет эвакуирован вниз.

Вероятны три причины развития данной последовательности событий. Во-первых, масса эритроцитов становится настолько большой, что вязкость крови увеличивается в несколько раз; увеличение вязкости способствует *снижению* тканевого кровотока, и доставка кислорода тоже начинает уменьшаться. Во-вторых, из-за падения содержания кислорода в альвеолах легочные артериолы спазмируются. Это обычный эффект гипоксического сужения сосудов, благодаря которому в норме кровоток направляется от альвеол с низким содержанием кислорода к альвеолам с высоким его содержанием (см. главу 38). Но поскольку в данном случае во *всех* альвеолах мало кислорода, суженными оказываются все артериолы, что приводит к чрезмерному повышению артериального давления в системе малого круга кровообращения, и развивается правожелудочковая недостаточность сердца. В-третьих, в связи со спазмом альвеолярных артериол возрастает кровоток через неальвеолярные легочные сосуды, где кровь плохо оксигенируется. Это способствует избыточному шунтированию крови «справа налево», усугубляя проблему. Большинство этих людей после спуска на меньшую высоту восстанавливаются в течение нескольких дней или недель.

Влияние сил ускорения на организм в авиационной и космической физиологии

Вследствие быстрых изменений скорости и направления движения в самолетах или космических кораблях во время полета на организм действуют несколько типов ускорений. В начале полета развивается простое линейное ускорение, в конце — торможение, а при каждом повороте транспортного средства — центробежное ускорение.

Силы центробежного ускорения

Когда самолет совершает поворот, сила центробежного ускорения определяется следующим отношением:

$$f = \frac{mv^2}{r},$$

где f — сила центробежного ускорения, m — масса объекта, v — скорость полета, r — радиус кривизны поворота. Из этой формулы ясно, что *при увеличении скорости сила центробежного ускорения возрастает пропорционально квадрату скорости.* Также очевидно, что сила ускорения *обратно пропорциональна* радиусу.

Мера силы ускорения – «G». Когда пилот просто сидит в кресле, сила, с которой он давит на это кресло, связана с действием силы тяжести и равна его весу. Интенсивность этой силы оценивают как +1 G, поскольку она равна силе тяжести. Если во время выхода из пикирования сила, с которой пилот вдавливается в кресло, становится в 5 раз больше его нормального веса, то сила, действующая на кресло, будет равна +5 G.

Когда самолет проходит внешнюю петлю так, что человек удерживается в кресле только ремнем безопасности, на его тело действует *отрицательная G*; если сила, с которой его удерживает ремень, равна весу его тела, отрицательная сила равна –1 G.

Действие силы центробежного ускорения на организм. Положительные и отрицательные G

Действие на систему кровообращения положительных G. Наибольшее влияние центробежное ускорение оказывает на систему кровообращения, потому что кровь подвижна и может перемещаться под действием центробежных сил.

Когда летчик подвергается действию *положительных* G, кровь смещается к самой нижней части тела. Так, если центробежное ускорение равно +5 G, давление в венах ног у неподвижно стоящего человека значительно увеличивается (приблизительно до 450 мм рт. ст.). В положении сидя давление возрастает почти до 300 мм рт. ст. В связи с тем, что под действием повы-

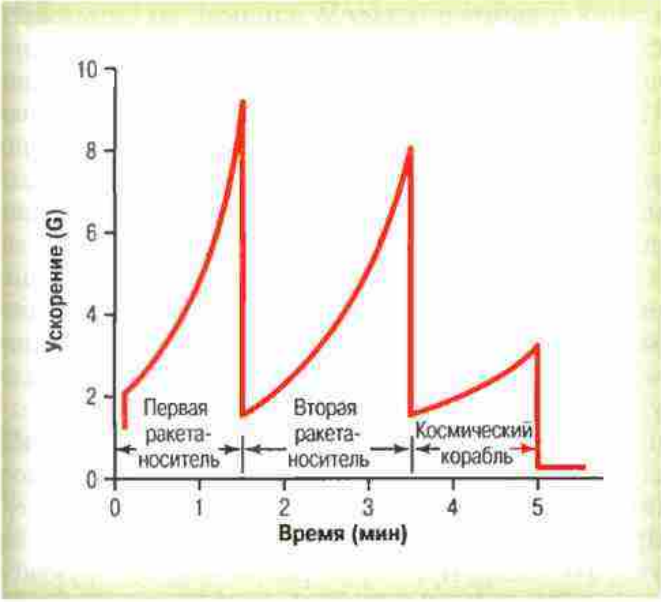


Рис. 43–4

Силы ускорения во время взлета космического корабля

шенного давления сосуды нижних отделов тела пассивно расширяются, в них перемещается бóльшая часть крови из верхних отделов. Чем больше крови таким путем «скапливается» в нижних отделах тела, тем меньше ее остается доступной для обеспечения сердечного выброса, поскольку насосная функция сердца непосредственно зависит от венозного возврата.

На рис. 43–3 показаны изменения систолического и диастолического артериальных давлений (верхняя и нижняя части кривой, соответственно) в верхней части тела сидящего человека при внезапном действии на него центробежного ускорения силой +3,3 G. Обратите внимание, что оба показателя артериального давления падают ниже 22 мм рт. ст. через несколько секунд после начала ускорения, но затем в течение следующих 10–15 сек систолическое давление поднимается до уровня около 55 мм рт. ст., а диастолическое — примерно до 20 мм рт. ст. Это вторичное восстановление связано в основном с активацией барорецептивных рефлексов.

Ускорение, превышающее 4–6 G в пределах нескольких секунд, вызывает «затмение» зрения и вскоре после этого — потерю сознания. При продолжении действия такой высокой степени ускорения человек погибнет.

Действие на позвоночник положительных G. Силы чрезвычайно высокого ускорения, действующие на организм даже долю секунды, могут сломать позвоночник. Степень положительного ускорения, которую средний человек в положении сидя может выдержать без перелома позвоночника, составляет примерно 20 G.

Отрицательные G. В отличие от эффектов положительных G действие на организм отрицательных G является менее драматичным при кратковременном воздействии, но более опасным при постоянном воздействии. Обычно пилот при выполнении «мертвой петли» может переносить действие сил отрицательного ускорения величиной вплоть до –4–5 G без вредных последствий, несмотря на развитие интенсивной кратковременной гиперемии головы. Иногда в результате отека мозга появляются психотические расстройства, длящиеся 15–20 мин.

Изредка отрицательные G так велики (например, –20 G) и перемещение крови в голову столь значительно, что давление в сосудах мозга достигает 300–400 мм рт. ст., приводя к разрывам небольших сосудов на поверхности головы или в мозге. Однако внутричерепные сосуды более устойчивы к разрыву, чем можно было бы ожидать, по следующей причине. Под действием отрицательного ускорения одновременно с перемещением крови во внутричерепные сосуды к голове перемещается спинномозговая жидкость, и значительно увеличенное давление ликвора действует снаружи мозга как амортизационный буфер, предупреждая разрыв внутримозговых сосудов.

Поскольку глаза не защищены черепом, во время мощных отрицательных перегрузок в них развивается интенсивная гиперемия. В результате глаза часто временно заволакиваются «красной пеленой».

Защита организма от действия сил центробежных ускорений. Разработаны определенные методы и прибор для защиты летчиков от сосудистой недостаточности, которая может развиваться при действии положительных G. Во-первых, максимальное напряжение брюшных мышц с одновременным наклоном вперед, сдавливая живот, отчасти предупреждает скопление крови в крупных сосудах брюшной полости, задерживая таким образом начало помутнения сознания. Кроме того, созданы специальные противоперегрузочные («анти-G») костюмы для предотвращения скопления крови в нижней части живота и ногах. В самых простых из них при возрастании сил ускорения начинает действовать положительное давление на ноги и брюшную полость при раздувании сжимающих их мешков. Теоретически у пилота, погруженного в резервуар или костюм, наполненный водой, влияние сил G на кровообращение будет незначительным, поскольку во время центробежного ускорения давление воды снаружи тела должно почти точно уравновешивать силы, действующие в теле. Однако наличие воздуха в легких все же допускает значительные патологические смещения сердца, легочных тканей и диафрагмы, несмотря на погружение тела в воду. Но даже если

бы этот способ использовался, предел безопасности почти наверняка был бы меньше 10 G.

Влияние сил линейного ускорения на организм

Силы ускорения в космическом полете. В отличие от самолета космический корабль не может делать быстрые повороты, поэтому центробежное ускорение не имеет большого значения, кроме случаев, когда космический корабль входит в патологическое вращение. Однако ускорение на старте и торможение во время приземления могут быть огромны; и то, и другое представляет разные типы *линейного ускорения* — положительного и отрицательного.

На рис. 43–4 показан приблизительный профиль ускорения во время старта трехступенчатого космического корабля. Видно, что ракета-носитель первой ступени развивает ускорение до 9 G, а ракета-носитель второй ступени — до 8 G. В положении стоя тело человека не могло бы выдержать такого огромного ускорения, но в полунаклонном положении, *поперечном к оси ускорения*, оно может переноситься легко, несмотря на то, что силы ускорения продолжают действовать в течение нескольких минут. Именно поэтому в космических кораблях используют откидывающиеся кресла для космонавтов.

Проблемы возникают также во время торможения при возвращении космического корабля в атмосферу. Безопасное торможение при полетах человека на скорости Маха 1 (скорость звука и быстрых самолетов) возможно на расстоянии приблизительно 0,19 км, а при скорости Маха 100 (скорость, возможная в межпланетном космическом полете) требуется расстояние приблизительно 16093,44 км. Основная причина этого различия состоит в том, что общая сумма энергии, которая должна быть рассеяна во время торможения, пропорциональна *квадрату* скорости. Одно это в 10000 раз увеличивает требуемое расстояние для торможения при сравнении Маха 1 и Маха 100. Известно, что к длительному торможению человек гораздо менее устойчив, чем к кратковременному. Следовательно, при высоких скоростях торможение должно выполняться гораздо медленнее, чем при более низких скоростях.

Силы торможения, связанные с парашютными прыжками. Когда парашютист оставляет самолет, скорость его падения сначала равна 0,00 м/сек. Однако из-за ускорения, связанного с силой тяжести, в пределах 1 сек скорость его падения достигает 9,75 м/сек (при отсутствии сопротивления воздуха), через 2 сек — 19,51 м/сек и т.д. По мере увеличения скорости падения сопротивление воздуха, замедляющее падение, также возрастает. Наконец, тормозящая сила сопротивления воздуха точно уравновешивает ускоряющую силу тяжести, поэтому примерно через 12 сек человек будет падать с «конечной скоростью», равной 175,42–191,51 км/ч или 53,34 м/сек. Если парашютист достиг конечной скорости перед открытием парашюта, «ударная нагрузка открывания», действующая на стропы парашюта, может достигать 544,31 кг.

Парашют обычного размера замедляет падение парашютиста приблизительно до 1/9 конечной скорости. Другими словами, скорость приземления составляет примерно 6,1 м/сек, а сила удара о землю равна 1/81 силы удара без парашюта. Даже в этом случае сила воздействия достаточно велика, чтобы вызвать значительное повреждение тела, если парашютист не обучен правильному приземлению. Фактически сила удара о землю примерно равна той, которую испытал бы человек при прыжке без парашюта с высоты около 1,83 м. Не подготовленного предварительно парашютиста могут подвести его ощущения, и он может приземлиться, ударившись о землю выпрямленными ногами. При этом развиваются чрезмерные силы торможения, действующие вдоль вертикальной оси тела, что может привести к перелому таза, позвоночника или ноги. В связи с этим у тренированного парашютиста во время приземления колени должны быть согнуты, а мышцы напряжены для смягчения удара о землю.

Искусственный климат в герметичном космическом корабле

Поскольку в космосе нет атмосферы, в космическом корабле для предупреждения удушья должны быть созданы искусственная атмосфера и климат. Самым важным является поддержание достаточно высокой концентрации кислорода и низкой концентрации углекислого газа. В некоторых ранних космических полетах использовалась сжатая атмосфера, содержащая чистый кислород под давлением около 260 мм рт. ст. Но в современном челночном космическом корабле Shatlle используют газовые смеси, соответствующие составу нормального воздуха, т.е. в них в 4 раза больше азота, чем кислорода, а общее давление равно 760 мм рт. ст. Наличие азота в смеси значительно уменьшает вероятность пожара и взрыва. Это также защищает организм человека от развития локальных очагов ателектаза легких, которые часто бывают при дыхании чистым кислородом из-за быстрой абсорбции кислорода при временной блокаде мелких бронхов слизистыми пробками.

При космическом полете длительностью более нескольких месяцев невозможно транспортировать количество кислорода, адекватное для

снабжения организма. По этой причине разработаны методы рециркуляции, позволяющие многократно использовать один и тот же кислород. В основе некоторых процессов рециркуляции лежат чисто физические методы получения кислорода, например электролиз воды. Другие способы основаны на биологических методах, например использование богатых хлорофиллом водорослей, освобождающих кислород в обмен на углекислый газ в процессе фотосинтеза. Идеальных систем для рециркуляции пока не существует.

Невесомость в космосе

Человек в орбитальном спутнике или неуправляемом космическом корабле испытывает *состояние невесомости*, или состояние почти нулевой силы тяжести, которую иногда называют *микрогравитацией*. Это значит, что человека не притягивает к сторонам, нижней или верхней частям камер космического корабля, а он просто «плавает» внутри этих камер. Причина этого явления — не в отсутствии действия на тело силы тяжести (поскольку существует сила гравитации со стороны любого близлежащего небесного тела), а в том, что гравитация действует одновременно и на космический корабль, и на человека, поэтому оба объекта находятся под действием совершенно одинаковых и по величине, и по направлению сил гравитационного ускорения.

Физиологические проблемы невесомости (микрогравитации). Нет достоверных данных о значительных физиологических проблемах, связанных с невесомостью, если период ее действия не слишком велик. Большинство реально возникающих проблем связано с тремя проявлениями невесомости: (1) болезнь движения в течение первых нескольких дней полета; (2) перемещение жидкостей в пределах тела в связи с недостаточной гравитацией для создания нормального гидростатического давления; (3) сниженная физическая активность, поскольку нет необходимости с помощью сокращения мышц противостоять силе тяжести.

Почти 50% космонавтов испытывают болезнь движения с тошнотой и иногда рвотой в течение первых 2–5 сут космического полета. Это, вероятно, связано с необычным характером сигналов, поступающих к центрам равновесия мозга от двигательного аппарата, наряду с недостаточностью сигналов о действии силы тяжести.

При длительном пребывании в космосе наблюдаются следующие эффекты: (1) уменьшение объема крови; (2) уменьшение количества эритроцитов; (3) снижение мышечной силы и работоспособности; (4) снижение максимального сердечного выброса; (5) потеря кальция и фосфата из костей, а также уменьшение костной массы. Основную часть этих эффектов выявляют также у людей, длительно находящихся на постельном режиме. По этой причине во время длительных космических полетов космонавты выполняют специальные программы физических упражнений.

В ранних космических экспедициях, в которых программа физических упражнений была менее энергичной, в первые дни после возвращения на Землю у космонавтов отмечалось значительное снижение работоспособности. В первый день или немного позже после возвращения в условия действия гравитации у них выявлялась также склонность к обморокам при вставании (что иногда наблюдают и в настоящее время) из-за сниженного объема крови и ослабления реактивности механизмов, регулирующих артериальное давление.

Детренированность сердечно-сосудистой, мышечной и костной систем при длительном действии невесомости. При очень длительных космических полетах и продолжительном воздействии микрогравитации, несмотря на строгое соблюдение режима физических тренировок, постепенно развиваются эффекты детренированности сердечно-сосудистой системы, скелетных мышц и костей. Исследования космонавтов во время космических полетов длительностью несколько месяцев показали, что они могут терять до 1,0% костной массы каждый месяц, даже если продолжают тренироваться. В условиях длительного воздействия микрогравитации происходит также значительная атрофия сердечной и скелетных мышц.

Одним из самых серьезных последствий является сердечно-сосудистая детренированность, которая включает сниженную работоспособность, уменьшенный объем крови, ослабленные барорецептивные рефлексы и сниженную ортостатическую устойчивость. Эти изменения значительно ограничивают способность космонавтов стоять вертикально или выполнять нормальную ежедневную работу после возвращения их на Землю. Космонавты, возвращающиеся из космических полетов, продолжавшихся 4–6 мес, склонны также к переломам костей. Может потребоваться несколько недель, прежде чем их сердечно-сосудистая, костная и мышечная системы вернутся к предполетному состоянию. Поскольку космические полеты становятся все более длительными в связи с подготовкой к возможному исследованию человеком других планет, например Марса, влияние длительной микрогравитации может представлять очень серьезную угрозу для космонавтов после их приземления, особенно в случае экстренной посадки. Следовательно, необходимы интенсивные научные исследования по разработке новых

методов противодействия, кроме физических тренировок, которые могут предотвращать эти изменения или более эффективно бороться с ними. В настоящее время специалисты испытывают один из таких методов, в основе которого лежит использование периодической «искусственной гравитации», создаваемой с помощью коротких периодов (например, 1 ч ежедневно) центробежного ускорения космонавтов, сидящих в специально разработанных короткоплечих центрифугах, создающих силы до 2–3 G.

Литература

Adams G.R., Caiozzo V.J., Baldwin K.M. Skeletal muscle unweighting: spaceflight and ground-based models. J Appl Physiol 95:2185, 2003.

Alfrey C.P., Udden M.M., Leach-Huntoon C. et al. Control of red blood cell mass in spaceflight. J Appl Physiol 81:98, 1996.

Basnyat B., Murdoch D.R. High-altitude illness. Lancet 361:1967, 2003.

Convertino V.A. Mechanisms of microgravity induced orthostatic intolerance: implications for effective countermeasures. J Gravit Physiol 9:1, 2002.

Eckberg D.L. Bursting into space: alterations of sympathetic control by space travel. Acta Physiol Scand 177:299, 2003.

Hackett P.H., Roach R.C. High-altitude illness. N Engl J Med 345:107, 2001.

Harm D.L., Jennings R.T., Meck J.V. et al. Gender issues related to spaceflight: a NASA perspective. J Appl Physiol 91:2374, 2001.

Hochachka P.W., Beatty C.L., Burelle Y. et al. The lactate paradox in human high-altitude physiological performance. News Physiol Sci 17:122, 2002.

Hoschele S., Mairbaurl H. Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? News Physiol Sci 18:55, 2003.

Hultgren H.N. High-altitude pulmonary edema: current concepts. Annu Rev Med 47:267, 1996.

Rupert J.L., Hochachka P.W. Genetic approaches to understanding human adaptation to altitude in the Andes. J Exp Biol 204 (Pt 18):3151, 2001.

Smith S.M., Heer M. Calcium and bone metabolism during space flight. Nutrition 18:849, 2002.

West J.B. Climbing Mount Everest without oxygen. News Physiol Sci 1:25, 1986.

West J.B. Man in space. News Physiol Sci 1:198, 1986.

West J.B. High Life — History of High-Altitude Physiology and Medicine. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1998.

Zhang L.F. Vascular adaptation to microgravity: what have we learned? J Appl Physiol 91:2415, 2001.

Физиология глубоководных погружений и других гипербарических состояний

Когда люди спускаются в глубь моря, давление вокруг них чрезвычайно возрастает. Для предупреждения спадения легких воздух должен подаваться в них под очень высоким давлением для поддержания их в растянутом состоянии. В этом случае кровь в легких также подвергается чрезвычайно высокому давлению альвеолярного газа. Такое состояние называют *гипербаризмом*. Подъем давления выше определенных пределов может вызывать огромные изменения в организме, вплоть до смертельных.

Связь между давлением и глубиной моря. Столб морской воды высотой 10 м оказывает давление, равное атмосферному давлению на уровне моря. Следовательно, на человека, погруженного на эту глубину, действует давление в 2 атмосферы: одна атмосфера связана с весом воздуха выше воды, а вторая — с весом самой воды. На глубине 20 м давление составляет 3 атмосферы и т.д. (в соответствии с таблицей на рис. 44–1).

Влияние глубины моря на объем согласно газовому закону Бойля–Мариотта. Другим важным влиянием глубины является сжатие газов, уменьшающее их объем до все меньших значений. В нижней части рис. 44–1 показан колокол, содержащий на уровне моря 1 л воздуха. На глубине около 10 м, где давление равно 2 атмосферам, объем воздуха уменьшился до 0,5 л, а при 8 атмосферах (71 м) — до 0,125 л. Таким образом, объем, до которого сжимается данное количество газа, обратно пропорционален давлению. Этот физический принцип, называемый *законом Бойля–Мариотта*, чрезвычайно важен в физиологии глубоководных погружений, поскольку повышенное давление может вызвать спадение заполненных воздухом полостей тела водолаза, особенно легких, что приведет к серьезным повреждениям.

В этой главе часто придется соотносить *истинный объем с объемом на уровне моря*. Например, истинный объем 1 л на глубине 90 м соответствует *количеству* воздуха, объем которого на уровне моря равен 10 л.

Влияние высоких парциальных давлений разных газов на организм

Газами, воздействию которых подвергается водолаз при дыхании воздухом, являются *азот*, *кислород* и *углекислый газ*. Каждый из них при высоких давлениях может вызывать выраженные физиологические эффекты.

Азотный наркоз при высоких давлениях азота

Около 4/5 воздуха составляет азот. При давлении на уровне моря азот не оказывает на организм никакого существенного влияния, но при высоком давлении он может вызывать различные степени наркоза. Первые признаки умеренного наркоза появляются на глубине около

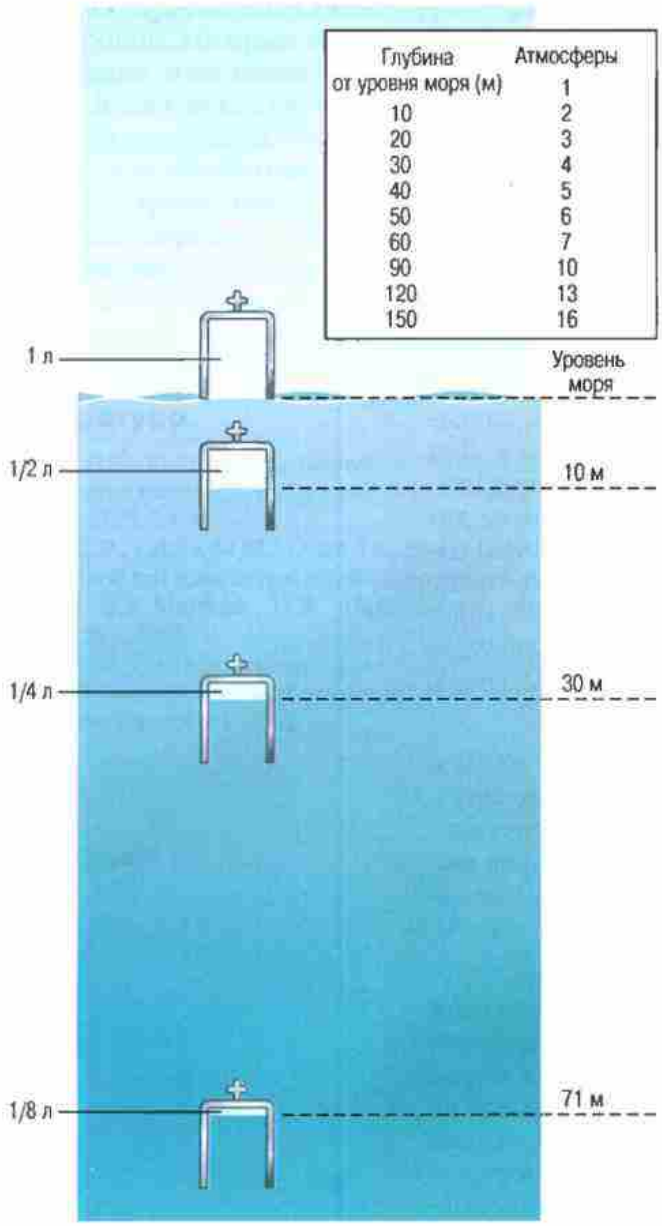


Рис. 44–1

Влияние морской глубины на давление (таблица вверху) и объем газа (внизу)

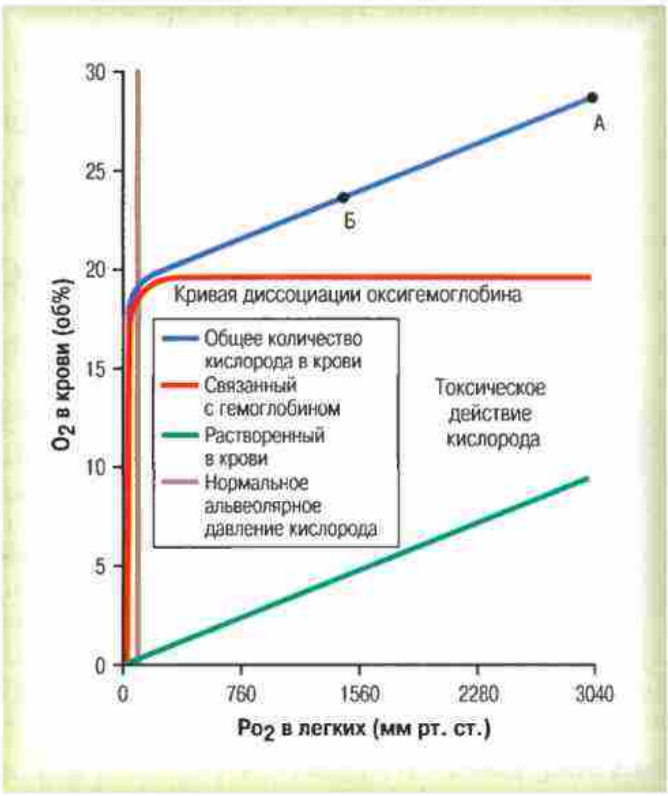


Рис. 44–2

Количество кислорода, растворенного в жидкой части крови и связанного с гемоглобином при очень высоких парциальных давлениях кислорода

37 м, если водолаз остается на глубине в течение часа или больше и дышит сжатым воздухом. При этом у водолаза возникает беспричинная веселость, и он теряет критическое отношение к ситуации. На глубине 45–61 м у водолаза развивается сонливость, на глубине 61–76 м появляется сильная слабость и движения становятся такими неуклюжими, что водолаз часто не может выполнить необходимую работу. При длительном пребывании на глубине больше 76 м (давление 8,5 атмосфер) обычно развивается азотный наркоз, в результате которого водолаз становится совершенно беспомощным.

Проявления азотного наркоза похожи на алкогольную интоксикацию, поэтому его часто называют «экстазом глубины». Механизм наркотического эффекта, как полагают, подобен механизму действия большинства других газовых анестетиков. Азот растворяется в жировых веществах мембран нервных клеток, и в связи с его *физическим* влиянием, изменяющим ионную проводимость через мембраны, снижает нервную возбудимость.

Токсичность кислорода при высоком давлении

Влияние очень высокого Po_2 на транспорт кислорода кровью. При увеличении Po_2 крови выше 100 мм рт. ст. количество кислорода, растворенного в жидкой части крови, заметно возрастает. Это показано на рис. 44–2, где изображена такая же кривая диссоциации оксигемоглобина, как в главе 40, но при значениях Po_2 в альвеолах, постепенно возрастающих до величин выше 3000 мм рт. ст. Самая нижняя кривая на рисунке демонстрирует также *объем кислорода, растворенного в крови* при каждом уровне Po_2. Видно, что при нормальных значениях альвеолярного Po_2 (ниже 120 мм рт. ст.) на долю растворенного кислорода приходится лишь незначительная часть общего количества кислорода крови, но при повышении давления кислорода до тысяч миллиметров ртутного столба растворенный в кро-

ви кислород составляет значительную часть общего количества кислорода наряду с кислородом, связанным с гемоглобином.

Влияние высокого альвеолярного Po_2 на Po_2 в тканях. Предположим, что Po_2 в легких примерно 3000 мм рт. ст. (4 атмосферы). Согласно рис. 44–2, общее количество кислорода при этом составляет примерно 29 мл на каждые 100 мл крови (29 об%), что обозначено точкой А на рисунке, причем 20 об% приходится на долю кислорода, связанного с гемоглобином, а 9 об% растворено в жидкой части крови. Когда кровь течет через капилляры, ткани потребляют нормальное для них количество кислорода (около 5 мл из каждых 100 мл крови), и содержание кислорода в крови, покидающей тканевые капилляры, составляет 24 об% (точка Б на рисунке).

Эта точка соответствует уровню Po_2 примерно 1200 мм рт. ст., значит, кислород доставляется к тканям при наличии в них этого чрезвычайно высокого давления вместо нормального значения 40 мм рт. ст. Следовательно, сразу после увеличения альвеолярного Po_2 выше критического уровня буферное действие гемоглобина на кислород (см. главу 40) больше не способно удерживать уровень Po_2 в тканях в пределах нормального безопасного диапазона между 20 и 60 мм рт. ст.

Острое отравление кислородом. Чрезвычайно высокий уровень тканевого Po_2, возникающий при резком подъеме парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе, может быть губительным для многих тканей тела. Например, дыхание кислородом при его давлении, равном 4 атмосферы (Po_2 = 3040 мм рт. ст.), у большинства людей в течение 30–60 мин вызовет *судорожную активность мозга с последующей комой.* Судороги часто развиваются без предвестников и по очевидным причинам могут быть летальными для водолазов, находящихся на глубине.

Другими симптомами острого кислородного отравления являются тошнота, мышечные подергивания, головокружение, нарушения зрения, раздражительность и дезориентация. Физическая нагрузка значительно увеличивает чувствительность водолаза к токсичности кислорода, что ведет к гораздо более раннему появлению и большей тяжести симптомов по сравнению с действием кислорода в этих условиях на человека в покое.

Чрезмерное внутриклеточное окисление как причина токсического влияния кислорода на нервную систему. Окислительные свободные радикалы. Молекулярный кислород (O_2) оказывает слабое окислительное влияние на другие химические соединения. Для этого он должен сначала превратиться в активную форму. Существуют несколько форм активного кислорода, называемых *свободными радикалами кислорода.*

Один из наиболее важных — супероксидный свободный радикал O_2^-, другой — пероксидный радикал в форме перекиси водорода. Даже при нормальном уровне тканевого Po_2 в 40 мм рт. ст. из растворенных молекул кислорода непрерывно формируется небольшое количество свободных радикалов. К счастью, ткани содержат также многочисленные ферменты, среди которых — *пероксидазы, каталазы* и *супероксиддисмутазы,* которые быстро удаляют свободные радикалы. В связи с этим пока гемоглобин-кислородный буферный механизм поддерживает нормальный уровень тканевого Po_2, окислительные свободные радикалы удаляются достаточно быстро и их влияние на ткани практически отсутствует.

При подъеме альвеолярного Po_2 выше критического уровня (примерно выше 2 атмосфер) действие гемоглобин-кислородного буферного механизма прекращается, и Po_2 в тканях может повышаться до сотен или тысяч миллиметров ртутного столба. При этих высоких уровнях окислительные свободные радикалы буквально затопляют ферментные системы, предназначенные для их удаления, и могут оказывать серьезное разрушительное и даже смертельное влияние на клетки. Одним из основных эффектов является окисление полиненасыщенных жирных кислот, представляющих важные компоненты многих клеточных мембран. Другой эффект — окисление некоторых клеточных ферментов, что ведет к тяжелому повреждению внутриклеточных метаболических систем. Особенно чувствительна к этому нервная ткань из-за высокого содержания в ней липидов. По этой причине наиболее выраженные смертельные влияния острой кислородной токсичности связаны с нарушениями функции мозга.

Хроническое отравление кислородом вызывает легочную недостаточность. Человек может подвергаться действию кислорода под давлением до 1 атмосферы неопределенно долго без развития *острого отравления кислородом* нервной системы. Однако примерно через 12 ч воздействия кислорода под этим давлением начинают развиваться *застойные явления в дыхательных путях, отек легких* и *ателектаз,* связанные с повреждением внутренней поверхности бронхов и альвеол. Развитие этого эффекта именно в легких, но не в других тканях связано с тем, что воздушные пространства легких находятся под непосредственным влиянием высокого давления кислорода, тогда как к другим тканям кислород доставляется почти при нормальном Po_2 в связи с действием гемоглобин-кислородной буферной системы.

Токсичность углекислого газа на больших морских глубинах

Если подводный дыхательный аппарат правильно сконструирован и функционирует должным образом, у водолаза нет проблем, связанных с токсичностью углекислого газа, поскольку сама по себе глубина не повышает парциальное давление углекислого газа в альвеолах. Глубина не увеличивает скорость образования углекислого газа в организме, и пока дыхательный объем водолаза остается нормальным и углекислый газ выдыхается по мере его формирования, альвеолярное давление углекислого газа будет поддерживаться на нормальном уровне.

Однако в определенных типах подводных дыхательных аппаратов, например в водолазном шлеме и некоторых типах аппаратов возвратного дыхания, углекислый газ может накапливаться в воздухе мертвого пространства аппарата и повторно вдыхаться водолазом. При повышении альвеолярного давления углекислого газа (P_{CO_2}) до уровня примерно 80 мм рт. ст. (т.е. вдвое выше нормального P_{CO_2} в альвеолах) водолаз обычно противостоит этому путем увеличения минутного объема дыхания максимально в 8–11 раз, что компенсирует повышенное давление углекислого газа. При уровнях альвеолярного P_{CO_2}, превышающих 80 мм рт. ст., ситуация становится невыносимой, и в итоге дыхательный центр начинает не возбуждаться, а угнетаться из-за негативного влияния высокого P_{CO_2} на тканевой метаболизм. Дыхание водолаза в этом случае становится недостаточным и не обеспечивает компенсацию. Кроме того, у водолаза развивается тяжелый дыхательный ацидоз и различные степени летаргии, наркоза и даже анестезии (см. главу 42).

Декомпрессия водолаза после длительного пребывания в условиях высокого давления

Если человек долго дышит воздухом под высоким давлением, увеличивается количество азота, растворенного в жидкостях тела. Причиной этого является следующее. Кровь, протекающая через легочные капилляры, насыщается азотом до того же высокого давления, как и в альвеолярной дыхательной смеси. На протяжении нескольких следующих часов ко всем тканям тела переносится достаточно азота, чтобы P_{N_2} в тканях поднялось до значений, равных P_{N_2} во вдыхаемом воздухе.

Поскольку азот не участвует в метаболических реакциях организма, он остается растворенным во всех тканях тела до тех пор, пока давление азота в легких не вернется снова к более низкому уровню. В этом случае азот может удаляться, выделяясь в обратном направлении в процессе дыхания; однако процесс удаления часто длится часами и является источником множества проблем, вместе называемых *декомпрессионной болезнью.*

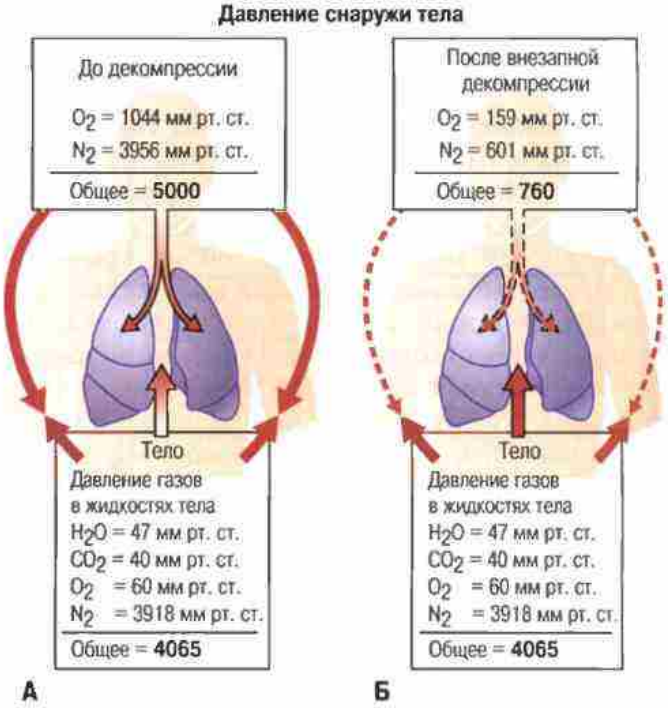


Рис. 44–3

Давление газов внутри и снаружи тела в случае насыщения тела в условиях высокого давления газов при дыхании воздухом под общим давлением 5000 мм рт. ст. (**А**) и при внезапном снижении давления в альвеолах легких от 5000 мм рт. ст. до нормального давления 760 мм рт. ст. (**Б**). В результате возникает значительное избыточное давление газов внутри тела, способствующее формированию пузырьков в тканях

Объем азота, растворенного в жидкостях тела на различных глубинах. На уровне моря в теле растворяется примерно 1 л азота. Несколько меньше половины этого объема растворено в жидкостях тела, а остальная часть — в жирах тела. Это связано с тем, что растворимость азота в жире примерно в 5 раз больше, чем в воде.

После насыщения азотом тела водолаза *объем азота*, растворенного в теле на различных глубинах, *по сравнению* с объемом на *уровне моря* изменяется следующим образом.

Метры	Литры
0	1
10	2
30	4
60	7
90	10

Для установления равновесия между давлением азота во всех тканях тела и его давлением в альвеолах требуется несколько часов. Это объясняется тем, что кровь не течет достаточно быстро, и азот не диффундирует достаточно быстро, чтобы мгновенно установилось равновесие. Азот, растворенный в жидкостях тела, достигает почти полного равновесия менее чем через 1 ч, но в жировой ткани, к которой должно быть доставлено в 5 раз больше азота и кровоснабжение которой относительно бедное, равновесие устанавливается лишь через несколько часов. Если человек остается на глубине в течение нескольких минут, в жидкостях и тканях тела растворяется незначительное количество азота, а в случае пребывания человека на глубине в течение нескольких часов и жидкости, и жировая ткань тела насыщаются азотом.

Декомпрессионная болезнь, или высотные боли, болезнь сжатого воздуха, кессонная болезнь, паралич водолаза, дисбаризм. Если после пребывания на глубине (достаточно длительного, чтобы большое количество азота растворилось в теле) водолаз очень быстро поднимается на поверхность моря, в жидкостях его тела — внутриклеточной или внеклеточной — может появиться значительное количество пузырьков азота. Эти пузырьки в зависимости от их количества и размера способны привести к незначительному или серьезному повреждению практически любой области тела. Такое состояние называют *декомпрессионной болезнью.*

Принципы, лежащие в основе формирования пузырьков, представлены на рис. 44–3. На рис. 44–3А в тканях водолаза количество *растворенного под высоким давлением азота* (P_{N_2} = 3918 мм рт. ст.) примерно в 6,5 раз больше нормального его количества в тканях. Пока водолаз остается на глубине, давление снаружи (5000 мм рт. ст.) сжимает все ткани тела с достаточной силой, чтобы удерживать избыток азота в растворенном состоянии. Но когда водолаз очень быстро поднимается на поверхность (рис. 44–3Б), давление снаружи тела становится равным лишь 1 атмосфере (760 мм рт. ст.). В то же время общее давление газов в жидкостях тела, представляющее собой сумму давлений водяных паров, углекислого газа, кислорода и азота, в общей сложности составляет 4065 мм рт. ст., 97% которого приходится на долю азота. Очевидно, эта общая величина 4065 мм рт. ст. намного больше, чем 760 мм рт. ст. с внешней стороны тела. Следовательно, газы начинают «вырываться» из растворенного состояния и формировать пузырьки, состоящие практически полностью из азота, и в тканях, и в крови, где закупоривают много мелких кровеносных сосудов. Поскольку газы могут оставаться в растворенном, «пересыщенном» состоянии длительное время, пузырьки могут не появляться достаточно долго.

Симптомы декомпрессионной болезни. Симптомы декомпрессионной болезни связаны с газовыми пузырьками, блокирующими многие кровеносные сосуды в различных тканях. Сначала мелкие пузырьки блокируют только самые мелкие сосуды, но по мере слияния пузырьков постепенно поражаются все более крупные сосуды. В результате развивается ишемия, а иногда — и гибель тканей.

У большинства людей с декомпрессионной болезнью (85–90%) основными симптомами являются боль в суставах и мышцах ног и рук. Суставная боль и обусловливает другое название этого состояния — «высотные боли».

У 5–10% людей с декомпрессионной болезнью развиваются признаки поражения нервной системы: от головокружения (примерно в 5% случаев) до паралича или коллапса и бессознательного состояния (до 3% больных). Паралич может быть временным, но в некоторых случаях поражение постоянно.

Наконец, примерно у 2% людей с декомпрессионной болезнью развивается «удушье», связанное с громадным числом микропузырьков, закупоривающих капилляры легких. Оно характеризуется тяжелой одышкой, часто сопровождаемой серьезным отеком легких и иногда — смертью.

Выделение азота из тела. Декомпрессионные таблицы. Если водолаз поднимается на поверхность медленно, достаточное количество растворенного азота обычно выделяется из легких при выдохе, предупреждая развитие декомпрессионной болезни. Примерно 2/3 всего азота выделяются в течение 1 ч и около 90% — в течение 6 ч.

Специалисты военно-морских сил США разработали декомпрессионные таблицы, в которых подробно изложены методики безопасной декомпрессии. Для получения представления о процессе декомпрессии рассмотрим ее режим для водолаза, который в течение 60 мин находился на морском дне на глубине 58 м и дышал воздухом.

10 мин — на глубине 15 м
17 мин — на глубине 12 м
19 мин — на глубине 9 м
50 мин — на глубине 6 м
84 мин — на глубине 3 м

Таким образом, для работы на дне в течение лишь 1 ч полное время декомпрессии составляет около 3 ч.

Декомпрессия и лечение декомпрессионной болезни в барокамерах. Другим широко используемым методом декомпрессии профессиональных водолазов является помещение водолаза в барокамеру под давлением с последующим его постепенным

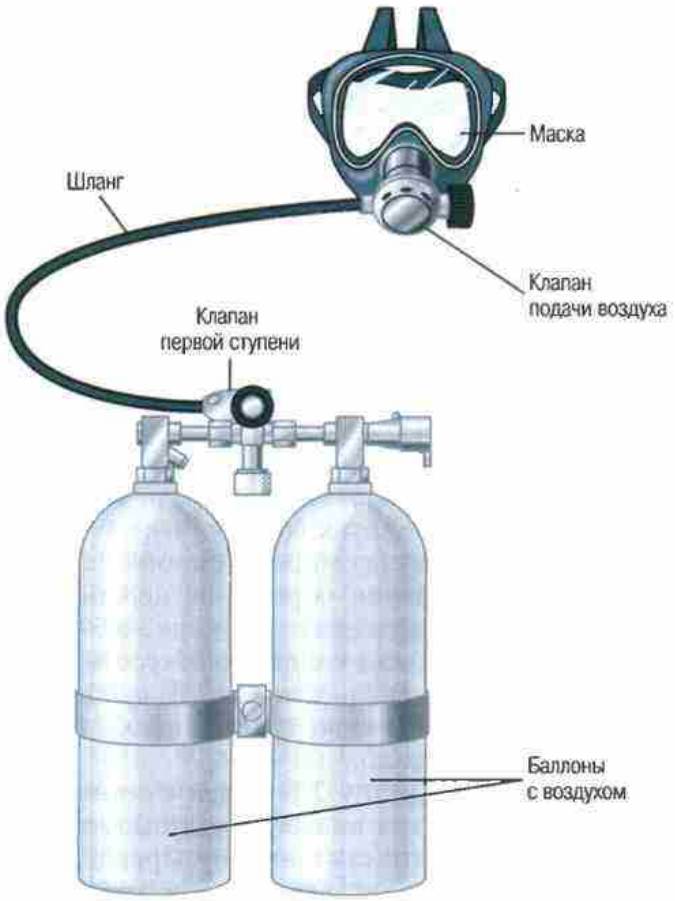


Рис. 44–4

Тип акваланга с подачей воздуха по запросу

понижением до нормального атмосферного согласно приведенному временно́му режиму.

Еще более важна декомпрессия с помощью барокамеры для лечения людей, у которых признаки декомпрессионной болезни развиваются через несколько минут или даже часов после их возвращения на поверхность. В этом случае водолаза снова немедленно возвращают на глубину. Затем осуществляется декомпрессия в течение периода, длительность которого в несколько раз больше, чем обычный декомпрессионный период.

Сатурационное погружение и использование кислородно-гелиевых смесей при глубоководных погружениях. При необходимости выполнять работу на очень больших глубинах — от 76 м до примерно 305 м — водолазы часто живут в большом резервуаре со сжатым воздухом (барокомплексе) в течение многих дней или недель, оставаясь все это время в условиях компрессии, примерно соответствующей уровню давления, под которым они будут работать. Это позволяет насытить ткани и жидкости тела газами, действию которых они должны подвергнуться во время погружения. В этом случае при возвращении водолаза в тот же резервуар после работы значительных изменений давления не происходит, поэтому декомпрессионные пузырьки не образуются.

При очень глубоких погружениях, особенно сатурационных, вместо азота в газовой смеси обычно используют гелий по трем причинам: (1) наркотическое действие гелия примерно в 5 раз ниже наркотического действия азота; (2) в тканях тела растворяется примерно в 2 раза меньше гелия по сравнению с азотом, а тот объем гелия, который все же растворился, диффундирует из тканей во время декомпрессии в несколько раз быстрее азота, снижая таким образом риск развития декомпрессионной болезни; (3) низкая плотность гелия (в 7 раз меньше плотности азота) поддерживает минимальное сопротивление воздухоносных путей для дыхания, что очень важно, поскольку плотность сильно сжатого азота так высока, что сопротивление воздухоносных путей может стать чрезмерным, иногда приводя к запредельному увеличению работы на обеспечение дыхания.

Наконец, при погружениях на очень большую глубину важно снизить концентрацию кислорода в газовой смеси, поскольку иначе будет проявляться токсичность кислорода. Например, на глубине 213 м (22 атмосферы давления) 1% кислорода в смеси обеспечит все кислородные потребности водолаза, в то время как смесь с 21% кислорода (процент, соответствующий атмосферному воздуху) доставляет P_{O_2} в легкие под давлением более 4 атмосфер (уровень, способный вызвать судорожный приступ с большой вероятностью примерно через 30 мин).

Ныряние с аквалангом (автономным подводным дыхательным аппаратом)

До 1940-х годов почти все погружения осуществлялись с использованием водолазного шлема, связанного со шлангом, через который водолазу подавался воздух с поверхности. Затем в 1943 г. Жак Кусто сделал популярным *автономный подводный дыхательный аппарат*, известный как *акваланг*. Тип акваланга, используемого практически во всех спортивных и коммерческих погружениях, представляет собой *систему с подачей воздуха по запросу* (open-circuit demand system) (рис. 44–4). Эта система состоит из следующих компонентов: (1) один или несколько баллонов со сжатым воздухом или какой-либо другой дыхательной смесью; (2) редукционный клапан первой ступени для снижения очень высокого давления воздуха, поступающего из баллона, до низкого уровня давления; (3) комбинация клапана вдоха, открывающегося по запросу, и клапана выдоха, что позволяет воздуху поступать в легкие при небольшом отрица-

тельном давлении во время вдоха и изгоняться из легких в море во время выдоха под давлением, немного выше давления окружающей воды; (4) система маски и трубки с небольшим мертвым пространством.

Система запроса работает следующим образом: клапан первой ступени снижает давление, под которым воздух выходит из баллона, и воздух поступает в маску под давлением лишь на несколько миллиметров ртутного столба выше, чем давление окружающей воды. Дыхательная смесь не поступает в маску постоянно. Вместо этого при каждом вдохе небольшое дополнительное отрицательное давление в клапане запроса маски тянет диафрагму клапана, открывая ее, и воздух из баллона автоматически поступает в маску и легкие. Таким образом, в маску входит лишь необходимое для вдоха количество воздуха. Затем при выдохе воздух в баллон не возвращается и выделяется в море.

Самой важной проблемой при использовании автономного подводного дыхательного аппарата является ограниченное время, в течение которого человек может пребывать под водой; например, на глубине 61 м можно оставаться лишь несколько минут. Это связано с необходимостью использования огромного потока воздуха из баллона для вымывания углекислого газа из легких: чем больше глубина, тем больше должен быть поток, т.е. *количество* воздуха в минуту, поскольку *объемы* сжимаются до небольших размеров.

Специфические физиологические проблемы в подводных лодках

Спасение из подводной лодки. По существу те же самые проблемы, с которыми сталкиваются при глубоководном погружении, часто возникают в связи с подводными лодками, особенно при необходимости выбраться из затопленной субмарины. С глубины до 91 м возможно спасение без использования какого-либо аппарата. Однако надлежащее использование аппаратов возвратного дыхания, особенно с применением гелия, теоретически может обеспечить спасение с глубины 183 м и, возможно, больше.

Одна из главных проблем спасения — предупреждение воздушной эмболии. При подъеме человека на поверхность газы в легких расширяются и иногда разрывают легочный кровеносный сосуд, что позволяет газам войти в сосуд и вызвать воздушную эмболию системы кровообращения. Следовательно, при подъеме человек должен предпринять специальные усилия для поддержания непрерывного выдоха.

Проблемы здоровья, связанные с поддержанием постоянства внутренней среды в подводной лодке. Кроме решения проблемы спасения внимание подводной медицины, как правило, сосредоточено на нескольких технических проблемах, связанных с предупреждением риска нарушения внутренней среды.

Во-первых, в атомных подлодках существует проблема риска облучения, но при наличии соответствующей защиты количество радиации, получаемой командой в условиях глубоководного погружения, меньше нормальной радиации, получаемой выше уровня моря от космических лучей.

Во-вторых, в атмосферу субмарины иногда выделяются ядовитые газы, поэтому должна быть возможность их быстрого устранения. Например, во время погружения длительностью несколько недель курение сигарет командой может привести к накоплению угарного газа в количествах, достаточных для отравления, если угарный газ не устраняется быстро. Иногда обнаруживалась даже утечка фреона из систем охлаждения в достаточном количестве, чтобы оказать токсическое действие.

Лечение с помощью гипербарического кислорода

Выраженные окислительные свойства кислорода под большим давлением (*гипербарический кислород*) могут оказывать ценное терапевтическое влияние при некоторых клинических состояниях. В связи с этим в настоящее время во многих медицинских центрах существуют большие барокамеры, в которых можно размещать больных для лечения гипербарическим кислородом. Кислород обычно подается под давлением (Po_2) от 2 до 3 атмосфер через маску или внутритрахеальную трубку, а вокруг тела находится нормальный воздух, сжатый до того же высокого уровня давления.

Предполагается, что свободные радикалы окисления, которые ответственны за токсичность кислорода, ответственны также, по крайней мере, за некоторые из терапевтических эффектов. Далее приводим ряд состояний, при которых лечение гипербарическим кислородом особенно эффективно.

Наиболее успешно гипербарический кислород используют для лечения *газовой гангрены*. Бактерии (*клостридии*), вызывающие это состояние, лучше всего растут в анаэробных условиях, а при давлении кислорода примерно выше 70 мм рт. ст. их рост прекращается. Следовательно, гипербарическая оксигенация тканей часто может полностью остановить инфекционный процесс и таким образом перевести состояние, прежде практически на 100% летальное, в

состояние, которое в большинстве случаев излечивается гипербарической терапией (при условии раннего начала лечения).

К другим состояниям, при которых гипербарическая оксигенотерапия является ценной, относят декомпрессионную болезнь, артериальную газовую эмболию, отравление угарным газом, остеомиелит и инфаркт миокарда.

Литература

Butler P.J. Diving beyond the limits. News Physiol Sci 16:222, 2001.

Kooyman G.L., Ponganis P.J. The physiological basis of diving to depth: birds and mammals. Annu Rev Physiol 60:19, 1998.

Leach R.M., Rees P.J., Wilmshurst P. Hyperbaric oxygen therapy. BMJ 317:1140, 1998.

Neuman T.S. Arterial gas embolism and decompression sickness. News Physiol Sci 17:77, 2002.

Nilsson G.E. Surviving anoxia with the brain turned on. News Physiol Sci 16:217, 2001.

Russi E.W. Diving and the risk of barotrauma. Thorax 53(Suppl 2):S20, 1998.

Wang C., Schwaitzberg S., Berliner E. et al. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. Arch Surg 138:272, 2003.

Wang J., Li F., Calhoun J.H., Mader J.T. The role and effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the management of musculoskeletal disorders. J Postgrad Med 48:226, 2002.

West J.B., Fu Z., Gaeth A.P., Short R.V. Fetal lung development in the elephant reflects the adaptations required for snorkeling in adult life. Respir Physiol Neurobiol 138:325, 2003.

Нервная система: А. Общие принципы и сенсорная физиология

45. Организация нервной системы, основные функции синапсов, нейромедиаторы

46. Сенсорные рецепторы, нервные контуры для обработки информации

47. Соматосенсорная система: I. Общая организация, тактильная чувствительность и чувство положения

48. Соматосенсорная система: II. Боль, головная боль и температурные ощущения

Организация нервной системы, основные функции синапсов, нейромедиаторы

Нервная система уникальна по безмерной сложности осуществляемых ею процессов мышления и регуляторных действий. Каждую минуту она получает и интегрирует миллионы бит информации от разных сенсорных органов, формируя адекватные реакции организма.

Однако прежде чем приступить к изучению нервной системы, читатель должен вернуться к главам 5 и 7, в которых обсуждаются механизмы возникновения мембранных потенциалов, проведения возбуждения по нервам и через нервно-мышечные соединения.

Общая организация нервной системы

Нейрон центральной нервной системы — основная функциональная единица

Центральная нервная система содержит более 100 млрд нейронов. На рис. 45–1 показан нейрон, типичный для моторной коры большого мозга. Входящие сигналы поступают к этому нейрону через синапсы, расположенные в основном на дендритах, а также на теле клетки. Для разных типов нейронов количество синаптических связей колеблется в пределах от нескольких сотен до 200000. В то же время для выходящих сигналов существует лишь один путь — одиночный аксон, отходящий от нейрона. Правда, этот аксон имеет множество ветвей, несущих сигналы от него либо к другим частям нервной системы, либо на периферию.

Важно, что в большинстве синапсов сигнал в норме проводится только вперед: от аксона предшествующего нейрона к дендритам последующих нейронов. Это обеспечивает распространение сигнала в направлении, необходимом для выполнения специфических функций нервной системы.

Сенсорный отдел нервной системы. Сенсорные рецепторы

В большинстве случаев активность нервной системы инициируется раздражением, возбуждающим *сенсорные рецепторы*, например зрительные рецепторы глаза, слуховые рецепторы уха, тактильные рецепторы на поверхности кожи или другие виды рецепторов. Это раздражение может вызвать немедленную реакцию или сохраниться в мозге с помощью механизмов памяти на минуты, недели, месяцы или годы и определять реакции организма в будущем.

На рис. 45–2 показана *соматосенсорная система*, с помощью которой передается информация от сенсорных рецепторов всей поверхности тела и некоторых глубоких структур. Эта информация поступает в центральную нервную систему через периферические нервы и сразу

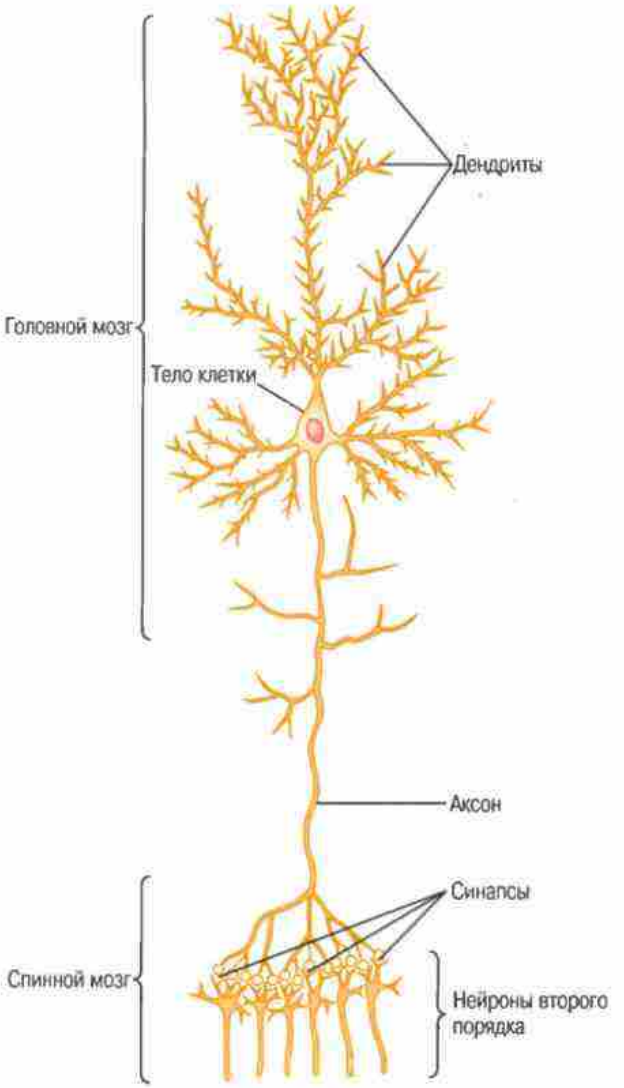


Рис. 45–1

Структура большого нейрона головного мозга с обозначением его наиболее важных функциональных частей [Guyton A.C. Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1987; с измен.]

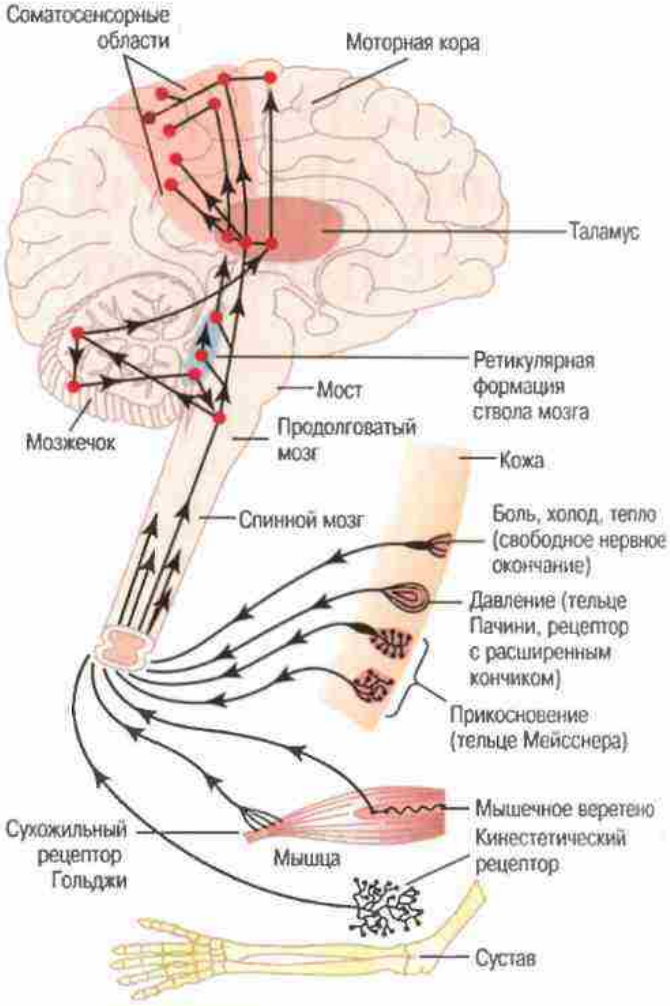


Рис. 45–2

Соматосенсорная ось нервной системы

же проводится к множеству сенсорных областей: (1) спинного мозга на всех его уровнях; (2) ретикулярной формации продолговатого мозга, моста и среднего мозга; (3) мозжечка; (4) таламуса; (5) коры большого мозга.

Моторная часть нервной системы. Эффекторы

Наиболее существенная роль нервной системы — регуляция различных функций организма. Это осуществляется путем: (1) управления соответствующими скелетными мышцами организма; (2) регуляции сокращения гладких мышц во внутренних органах; (3) секреции активных химических веществ экзокринными и эндокринными органами во многих частях тела. Совокупность этих функций называют *моторными функциями* нервной системы, а мышцы и железы — *эффекторами*, поскольку они являются истинными анатомическими структурами, функционирующими под влиянием нервной системы.

На рис. 45–3 показаны основные пути, используемые нервной системой для регуляции сократительной активности скелетных мышц (*«скелетная» моторная ось нервной системы*). Существует и другая система, действующая параллельно этой оси и называемая *автономной нервной системой*. Она регулирует функции гладких мышц, желез и других структур внутренних органов (см. главу 60).

На рис. 45–3 видно, что регуляция деятельности скелетных мышц может осуществляться на разных уровнях центральной нервной системы, включая: (1) спинной мозг; (2) ретикулярную формацию продолговатого мозга, моста и среднего мозга; (3) базальные ганглии; (4) мозжечок; (5) двигательную кору. Каждая из этих областей играет собственную специфическую роль, причем низшие отделы в основном участвуют в автоматических мгновенных мышечных реакциях на сенсорные стимулы, а высшие регионы име-

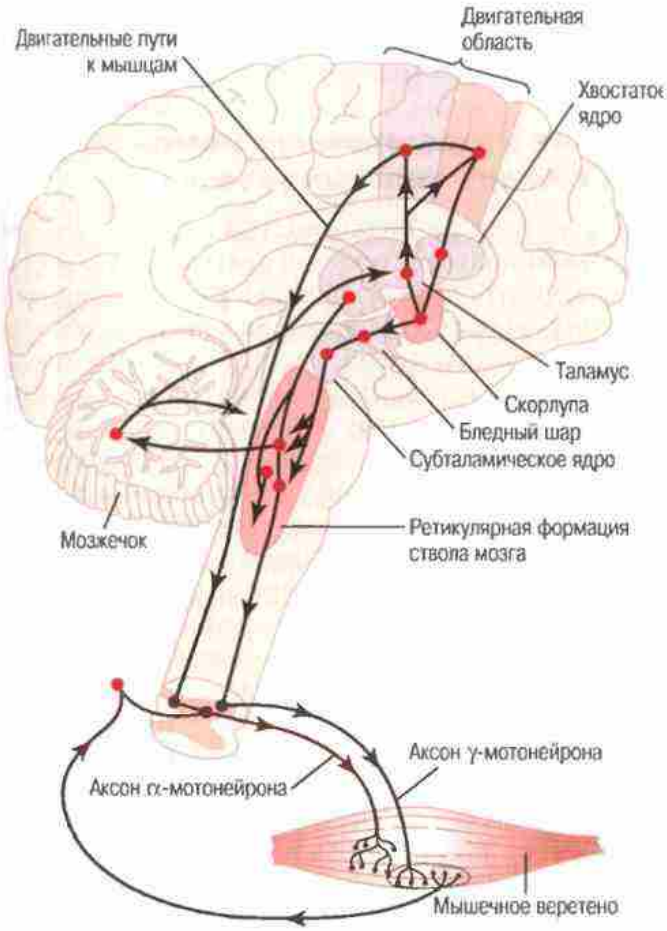


Рис. 45–3

«Скелетная» моторная ось нервной системы

ют дело со сложными целенаправленными мышечными движениями, контролируемыми мыслительными процессами.

Обработка информации — интегративная функция нервной системы

Одной из наиболее важных функций нервной системы является обработка входящей информации с целью осуществления *соответствующих* психических и двигательных реакций. Более 99% всей сенсорной информации отбрасывается мозгом как избыточная и ненужная. Например, мы обычно не осознаем давления одежды на некоторые части нашего тела, как и давления со стороны сиденья, на котором сидим. Более того, внимание привлекает только новый объект, появившийся в поле нашего зрения, а однородный постоянный шум в нашем окружении обычно воспринимается лишь подсознательно.

Однако важная сенсорная информация немедленно направляется в соответствующие интегративные и двигательные регионы головного мозга, чтобы вызвать желаемые ответы. Эту способность направлять информацию по определенному пути и осуществлять ее обработку называют *интегративной функцией* нервной системы. Так, если человек случайно положил руку на горячую плиту, немедленным ответом должно быть отдергивание руки. Это движение сопровождается и другими реакциями, например вскрикиванием от боли.

Роль синапсов в обработке информации. Синапс — место соединения одного нейрона с другим. Далее в этой главе мы обсудим детали синаптической функции. Однако здесь важно обратить внимание, что синапсы определяют направление распространения сигналов в нервной системе. Через некоторые синапсы сигналы легко переходят от одного нейрона к другому, а через другие — с трудом. К тому же *облегчающие* и *тормозные* сигналы от других областей нервной системы могут контролировать синаптическое проведение, иногда открывая синапсы для проведения сигнала, а в других случаях — закрывая их. Кроме того, некоторые постсинаптические нейроны реагируют генерацией большого числа импульсов, а ответная реакция других характеризуется лишь незначительным их количеством. Синапсы также могут действовать избирательно, часто блокируя слабые сигналы и в то же время пропуская сильные, а в других случаях синапсы отбирают и усиливают слабые сигналы, часто способствуя распространению этих сигналов в разных направлениях, а не только по одному пути.

Хранение информации. Память

Обычно лишь небольшая часть даже важной сенсорной информации вызывает немедленный моторный ответ. Однако многое из этой информации накапливается для будущего контроля двигательной активности или для использования в мыслительных процессах. Большая часть такого накопления происходит в *коре большого мозга*, но даже базальные области головного мозга и спинной мозг могут сохранять небольшое количество информации.

Сохранение информации — это процесс, который тоже является функцией синапсов (мы называем его *памятью*). В частности, каждый раз, когда сенсорные сигналы определенного типа проходят через последовательность синапсов, в следующий раз сигнал такого же типа проводится через эти синапсы легче в результате процесса, который называют *облегчением*. После многократного прохождения сенсорных сигналов через синаптическую цепь синапсы становятся такими облегченными, что через эту же синаптическую последовательность могут проводиться импульсы, генерируемые самим мозгом, даже без возбуждения соответствующе-

го сенсорного входа. При этом человеку кажется, что он вновь переживает прежние ощущения, хотя на самом деле это лишь память об этих ощущениях.

Мы мало знаем о точных механизмах, благодаря которым осуществляется долговременное облегчение синапсов в процессе реализации механизмов памяти, но все, что известно об этом и других деталях процесса сенсорной памяти, изложено в главе 57.

После накопления памяти в нервной системе она сразу становится частью механизма обработки информации мозгом для будущих «размышлений». Это означает, что мыслительные процессы мозга сравнивают новый сенсорный опыт с накопленной памятью; затем память помогает выбрать важную новую сенсорную информацию и направить ее в соответствующие области хранения памяти для будущего использования или в моторные области, чтобы вызвать немедленную реакцию организма.

Основные уровни функционирования центральной нервной системы

Нервная система имеет специфические функциональные способности, унаследованные от каждой стадии эволюционного развития человека. Это позволяет выделить три главных уровня центральной нервной системы со специфическими функциональными характеристиками: (1) *уровень спинного мозга*; (2) *низшие этажи головного мозга*, или *субкортикальный уровень*; (3) *высшие этажи головного мозга*, или *кортикальный уровень*.

Уровень спинного мозга

Мы часто думаем, что спинной мозг — лишь проводник сигналов с периферии тела к головному мозгу или в противоположном направлении — от головного мозга к телу, но это далеко не так. Даже после перерезки спинного мозга на уровне верхних шейных сегментов все еще сохраняются многие высокоорганизованные функции спинного мозга. Например, нервные контуры спинного мозга могут вызывать; (1) шагательные движения; (2) рефлексы, с помощью которых происходит отдергивание частей тела от причиняющих боль объектов; (3) рефлекторное разгибание нижних конечностей, помогающих телу преодолевать силу тяжести; (4) рефлексы, регулирующие местные реакции кровеносных сосудов, движения желудочно-кишечного тракта или выделение мочи. Фактически более высокие уровни нервной системы часто действуют на периферию тела не непосредственно, а через регулирующие центры спинного мозга, посылая к ним сигналы и таким образом «побуждая» их выполнять свои функции.

Низшие этажи головного мозга, или субкортикальный уровень

Многое, если не большинство из того, что мы называем подсознательной деятельностью организма, контролируют центры, расположенные в нижних этажах головного мозга — в области продолговатого мозга, моста, среднего мозга, гипоталамуса, таламуса, мозжечка и базальных ганглиев. Например, подсознательный контроль артериального давления и дыхания достигается в основном на уровне продолговатого мозга и моста. Регуляция равновесия является комбинированной функцией более старых отделов мозжечка и ретикулярной формации продолговатого мозга, моста и среднего мозга. Пищевые рефлексы, например выделение слюны и облизывание губ в ответ на вкус пищи, контролируют центры продолговатого мозга, моста, среднего мозга, миндалин и гипоталамуса. И многие эмоционально окрашенные сложные реакции, такие как гнев, волнение, половое поведение, реакция на боль и на удовольствие, после разрушения большей части коры большого мозга все еще могут осуществляться.

Высшие этажи головного мозга, или кортикальный уровень

После предшествующей оценки многих функций нервной системы, которые осуществляются на уровне спинного мозга и низших уровней головного мозга, может возникнуть вопрос: что остается на долю коры больших полушарий? Известно, что кора большого мозга является

Рис. 45–4

Блок-схема универсальной вычислительной машины, демонстрирующая основные компоненты и их взаимосвязи

чрезвычайно большим хранилищем памяти и никогда не функционирует в одиночку, а всегда в связи с нижерасположенными центрами нервной системы.

Без коры большого мозга функции нижних этажей головного мозга часто неточны. Громадные хранилища корковой информации обычно придают этим функциям определенность и точность действия.

Наконец, кора большого мозга необходима для большей части наших мыслительных процессов, но она не может функционировать сама по себе. Фактически именно центры нижних этажей головного мозга (а не кора) инициируют *бодрствование* в мозговой коре, открывая таким образом ее банк памяти для мыслительного механизма головного мозга. Следовательно, каждая часть нервной системы выполняет специфические функции, но именно кора открывает мир накопленной информации для использования ее разумом.

Сравнение нервной системы с компьютером

В процессе разработки первых компьютеров скоро стало очевидно, что эти машины имеют много свойств, общих с нервной системой. Во-первых, все компьютеры имеют вход, сопоставимый с сенсорной частью нервной системы, и выход, сравнимый с моторной частью нервной системы.

В простых компьютерах сигналы на выходе непосредственно управляются сигналами на входе, что до некоторой степени похоже на принцип осуществления простых рефлексов спинного мозга. В более сложных компьютерах выход определяется как входными сигналами, так и информацией, уже хранящейся в памяти компьютера, что аналогично более сложным рефлекторным и обрабатывающим механизмам высших отделов нашей нервной системы. В еще более сложных компьютерах появилась необходимость добавить один блок — *центральный процессор*, который определяет последовательность всех операций. Этот блок аналогичен контролирующим механизмам мозга, которые направляют наше внимание сначала к одной мысли, ощущению или моторной активности, затем к другой и т.д. до тех пор, пока сложная последовательность мыслей или действий не осуществится.

На рис. 45–4 представлена простая блок-схема компьютера. Даже при беглом изучении этой схемы видно ее сходство с нервной системой. Тот факт, что основные компоненты универсальной вычислительной машины аналогичны элементам нервной системы человека, указывает, что по существу головной мозг — компьютер, который постоянно собирает сенсорную информацию и использует ее наряду с накопленной информацией для управления ежедневным ходом активности организма.

Синапсы центральной нервной системы

Каждый студент-медик знает, что в центральной нервной системе информация передается главным образом в форме потенциалов действия, или нервных импульсов, через непрерывный ряд нейронов, расположенных один за другим. Однако каждый импульс может быть: (1) заблокирован при проведении от одного нейрона к следующему; (2) превращен из одного импульса в серию импульсов; (3) интегрирован с импульсами от других нейронов, способствуя появлению сложной картины импульсации в последующих нейронах. Все эти процессы называют *синаптическими функциями нейронов.*

Типы синапсов — химический и электрический

Существуют два основных типа синапсов: (1) *химический синапс*; (2) *электрический синапс.*

Почти все синапсы, используемые для передачи сигналов в центральной нервной системе человека, *химические.* В этих синапсах первый нейрон секретирует в своем нервном окончании химическое вещество, называемое *нейромедиатором* (или просто *медиатором*), а он, в

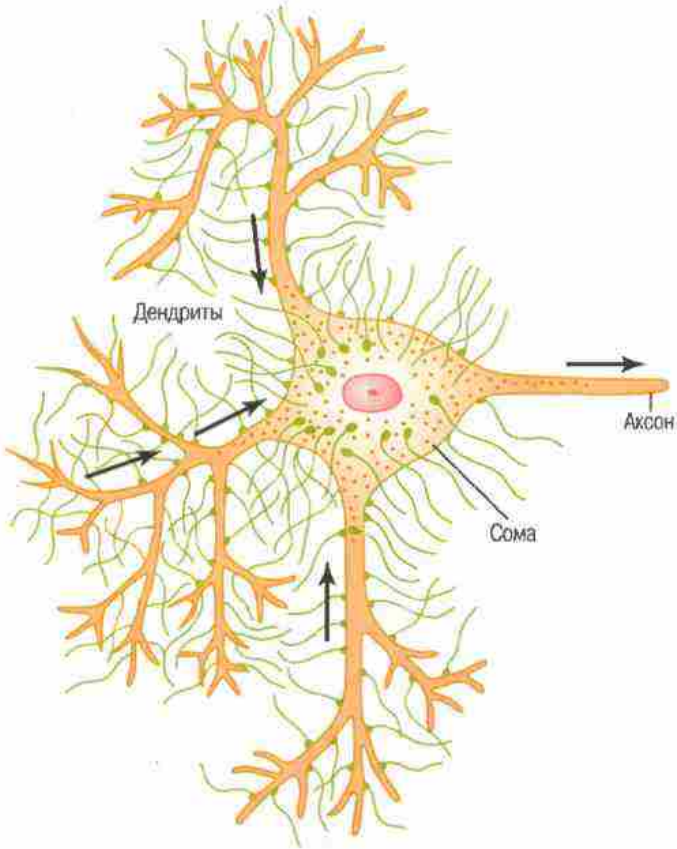


Рис. 45–5

Типичный мотонейрон переднего рога спинного мозга, на соме и дендритах которого расположены многочисленные пресинаптические терминали. Хорошо виден также единственный аксон

свою очередь, действует на рецепторный белок в мембране следующего нейрона, способствуя его возбуждению, торможению или изменяя его состояние каким-либо другим путем. К настоящему времени открыты более 40 важных медиаторов. Наиболее известные из них — ацетилхолин, норадреналин, адреналин, гистамин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глицин, серотонин и глутамат.

Электрические синапсы, напротив, характеризуются прямым открытием наполненных жидкостью каналов, которые проводят электричество от одной клетки к следующей. Большинство электрических синапсов состоят из небольших белковых трубчатых структур, называемых *щелевыми контактами*, которые позволяют ионам свободно перемещаться из одной клетки в другую. Такие соединения обсуждались в главе 4. В центральной нервной системе щелевых контактов очень мало. Однако именно через щелевые и подобные им контакты проводятся потенциалы действия от одного гладкомышечного волокна к другому в висцеральных гладких мышцах (см. главу 8) и от одного миоцита к следующему в сердечной мышце (см. главу 10).

Однонаправленное проведение в химических синапсах. Одна из чрезвычайно важных характеристик химических синапсов обусловливает проведение сигналов в нервной системе в одном направлении, а именно: от *пресинаптического нейрона*, секретирующего медиатор, к *постсинаптическому нейрону*, на который медиатор действует. Эту особенность называют *принципом однонаправленного проведения* для химических синапсов, что существенно отличает химические синапсы от электрических, где сигналы часто распространяются в любом направлении.

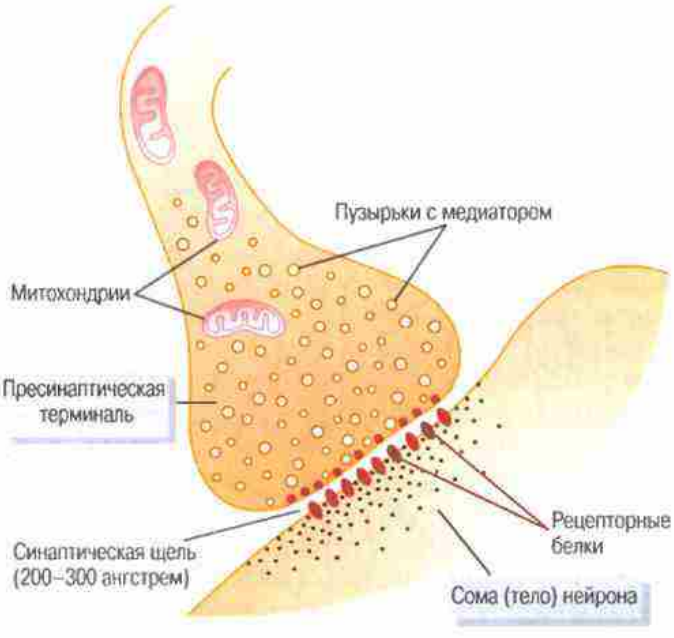


Рис. 45–6

Физиологическая анатомия синапса

Механизм однонаправленного проведения очень важен, поскольку он позволяет сигналам направляться к специфическим мишеням. Действительно, именно это специфическое проведение сигналов к различным и четко локализованным мишеням, как в пределах нервной системы, так и в терминалях периферических нервов, позволяет нервной системе выполнять ее многочисленные функции восприятия, двигательного контроля, памяти и многие другие.

Физиологическая анатомия синапса

На рис. 45–5 показан типичный *мотонейрон* переднего рога спинного мозга. Он состоит из трех основных частей: *сомы*, которая является главной частью нейрона; одного *аксона*, который распространяется от сомы и входит в периферический нерв, выходящий из спинного мозга; *дендритов*, представляющих собой большое число ветвящихся отростков сомы, распространяющихся на расстояние до 1 мм в окружающие области спинного мозга.

На поверхности дендритов и сомы мотонейрона находятся от 10000 до 200000 мельчайших синаптических бугорков, называемых *пресинаптическими терминалями*, причем примерно 80–95% из них — на дендритах и лишь 5–20% — на соме. Эти пресинаптические терминали являются окончаниями нервных волокон, отходящих от многих других нейронов. Далее станет очевидным, что многие из этих терминалей — *возбуждающие*, т.е. секретируют медиатор, который возбуждает постсинаптический нейрон. Однако другие пресинаптические терминали являются *тормозными*, т.е. секретируют медиатор, тормозящий постсинаптический нейрон.

Нейроны в других частях спинного и головного мозга отличаются от передних мотонейронов: (1) размером тела клетки; (2) длиной, диаметром и числом дендритов, причем длина колеблется в пределах от почти нуля до многих сантиметров; (3) длиной и размером аксонов; (4) числом пресинаптических терминалей, которое может варьировать от нескольких единиц до 200000. Это обусловливает различную реакцию нейронов разных отделов нервной системы на входящие синаптические сигналы и, следовательно, на их способность выполнять разнообразные функции.

Пресинаптические терминали. Электронномикроскопические исследования пресинаптических терминалей показывают, что их анатомические формы разные, но большинство из них похожи на маленькие круглые или овальные узелки, поэтому их иногда называют *терминальными*

узелками, пуговками, концевыми ножками или *синаптическими бугорками.*

На рис. 45–6 показана характерная структура синапса. Видна одиночная пресинаптическая терминаль на поверхности мембраны постсинаптического нейрона. Пресинаптическая терминаль отделяется от сомы постсинаптического нейрона *синаптической щелью,* имеющей обычно ширину 200–300 ангстрем. Терминаль имеет две внутренние структуры, важные для возбуждающей или тормозной функции синапса: *пузырьки с медиатором* и *митохондрии.* Пузырьки содержат *медиатор,* который при выделении *возбуждает* или *тормозит* постсинаптический нейрон (возбуждает, если мембрана нейрона содержит *возбуждающие рецепторы,* и тормозит, если мембрана содержит *тормозящие рецепторы*). Митохондрии обеспечивают аденозинтрифосфат, снабжающий энергией процессы синтеза новых молекул медиатора.

Когда по пресинаптической терминали распространяется потенциал действия, деполяризация ее мембраны вызывает опорожнение небольшого числа везикул в щель. Выделенный медиатор, в свою очередь, немедленно вызывает изменение проницаемости мембраны постсинаптического нейрона, что ведет к возбуждению или торможению постсинаптического нейрона в зависимости от характеристик нейрональных рецепторов.

Механизм, посредством которого потенциал действия вызывает выделение медиатора из пресинаптической терминали. Роль ионов кальция

Мембрану пресинаптической терминали называют *пресинаптической мембраной.* Она содержит большое количество *электроуправляемых кальциевых каналов.* Когда потенциал действия деполяризует пресинаптическую мембрану, эти кальциевые каналы открываются, что позволяет большому числу ионов кальция войти в терминаль. Количество медиатора, которое затем выделится из терминали в синаптическую щель, находится в прямой зависимости от числа вошедших ионов кальция. Точный механизм, с помощью которого ионы кальция вызывают выделение медиатора, не известен, но предполагают следующее.

Считают, что ионы кальция, войдя в пресинаптическую терминаль, связываются с особыми белковыми молекулами на внутренней поверхности пресинаптической мембраны, которые называют *местами освобождения.* Это связывание вызывает открытие мест освобождения медиатора сквозь мембрану, в результате после каждого одиночного потенциала действия несколько пузырьков выделяют свой медиатор в щель. В каждом из пузырьков, содержащих медиатор ацетилхолин, накапливается от 2000 до 10000 его молекул, а общего числа пузырьков в пресинаптической терминали достаточно, чтобы проводить от нескольких сотен до более 10000 потенциалов действия.

Действие медиатора на постсинаптический нейрон – функция рецепторных белков Мембрана постсинаптического нейрона содержит большое количество *рецепторных белков* (см. рис. 45–6). Молекулы этих рецепторов имеют два важных компонента: (1) *связывающий компонент,* который выдается наружу от постсинаптической мембраны в синаптическую щель, где он связывает медиатор, выделившийся из пресинаптической терминали; (2) *ионофорный компонент,* проходящий сквозь постсинаптическую мембрану внутрь постси-

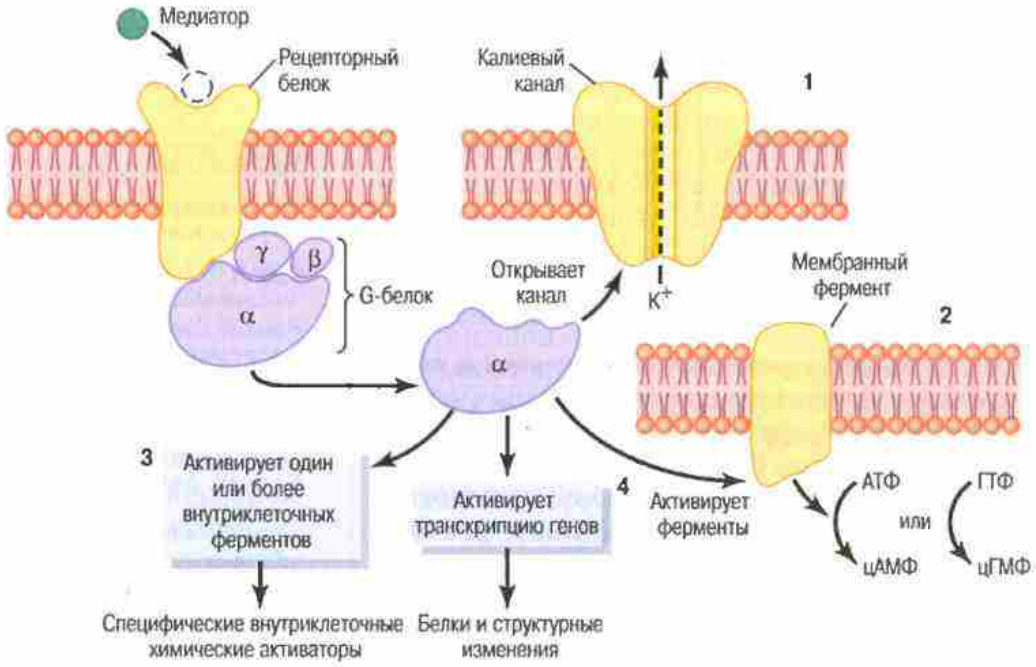


Рис. 45–7

Система вторичного посредника, посредством которого медиатор, выделяемый первым нейроном, может активировать второй нейрон сначала посредством освобождения G-белка в цитоплазму второго нейрона. Показаны четыре из последующих возможных эффектов G-белка: 1 – открытие ионного канала в мембране второго нейрона; 2 – активация ферментной системы в мембране нейрона, 3 – активация внутриклеточной ферментной системы и/или 4 – изменение генной транскрипции во втором нейроне

наптического нейрона. Ионофор, в свою очередь, может быть одним из двух типов: (1) *ионным каналом*, позволяющим определенным ионам проходить через этот канал; (2) *активатором вторичного посредника*, представляющим собой молекулу, которая выдается внутрь клетки в ее цитоплазму и активирует одно или более веществ внутри постсинаптического нейрона. Эти вещества, в свою очередь, служат вторичными посредниками для усиления или угнетения специфических клеточных функций.

Ионные каналы. Ионные каналы в мембране постсинаптического нейрона обычно бывают двух типов: (1) *катионные каналы*, которые в открытом состоянии обычно пропускают ионы Na^+, но иногда также ионы K^+ и/или Ca^{2+}; (2) *анионные каналы*, пропускающие главным образом ионы Cl^- и минимальные количества других анионов.

Катионные каналы, проводящие ионы Na^+, выстланы отрицательными зарядами. Эти заряды затягивают положительно заряженные ионы Na^+ в канал, если диаметр канала превышает размер гидратированного иона Na^+. Однако те же самые отрицательные заряды *отталкивают ионы Cl^- и другие анионы*, препятствуя их прохождению.

Если диаметры *анионных каналов* достаточно велики, ионы Cl^- входят в них и проходят на противоположную сторону, тогда как вход натриевых, калиевых и кальциевых катионов блокируется в основном из-за слишком больших размеров их гидратированных ионов. Далее мы узнаем, что процесс открытия катионных каналов, позволяющий войти в клетку положительно заряженным ионам Na^+, способствует возбуждению нейрона, поэтому медиаторы, ведущие к открытию катионных каналов, называют *возбуждающими*. И наоборот, процесс открытия анионных каналов, позволяющий войти отрицательным электрическим зарядам, тормозит нейрон. Соответственно, медиаторы, открывающие эти каналы, называют *тормозными*.

При активации медиатором ионного канала он обычно открывается в течение долей миллисекунды; после удаления медиатора канал закрывается так же быстро. Такое открытие и закрытие каналов обеспечивает очень быстрое управление постсинаптическими нейронами.

Система вторичных посредников в постсинаптическом нейроне. Многие функции нервной системы (например, процесс памяти) требуют длительных изменений в нейронах, продолжающихся в течение периода от нескольких секунд до нескольких месяцев после прекращения действия медиатора. Ионные каналы для этого не пригодны, т.к. они закрываются в течение миллисекунд после удаления медиатора из щели. Однако во многих случаях длительное возбуждение или торможение постсинаптического нейрона достигается путем активации химической системы вторичного посредника внутри самого нейрона, а затем вторичный посредник вызывает длительный эффект.

Существуют несколько типов систем вторичных посредников. Один из наиболее распространенных типов использует группу белков, называемых *G-белками*. На рис. 45–7 в верхнем левом углу показан мембранный рецепторный белок, к внутриклеточной части которого прикрепляется *G-белок*. Этот белок состоит из трех компонентов: α-компонент (активирующая часть *G-белка*), β- и γ-компоненты, прикрепленные как к α-компоненту, так и к внутренней стороне клеточной мембраны, прилежащей к рецепторному белку. При активации нервным импульсом α-часть G-белка отделяется от β- и γ-компонентов, затем может свободно перемещаться в цитоплазме клетки.

Внутри цитоплазмы отделенный от рецептора α-компонент выполняет одну или несколько функций в зависимости от специфических особенностей каждого типа нейрона. На рис. 45–7 показаны четыре из возможных действий, а именно:

1. *Открытие специфических ионных каналов в постсинаптической мембране клетки.* Справа вверху показан калиевый канал, который открывается в ответ на действие G-белка; в этом случае канал часто остается открытым в течение длительного времени в отличие от быстрого закрытия ионных каналов, активируемых непосредственно без использования системы вторичного посредника.
2. *Активация циклического аденозинмонофосфата или циклического гуанозинмонофосфата в нервной клетке.* Вспомните, что и цАМФ, и цГМФ могут активировать высокоспецифический метаболический аппарат в нейроне и, следовательно, инициировать развитие любой из многих внутриклеточных химических

Табл. 45–1

Низкомолекулярные быстродействующие медиаторы

Класс I
Ацетилхолин
Класс II: Амины
Адреналин
Гистамин
Дофамин
Норадреналин
Серотонин
Класс III: Аминокислоты
Аспартат
Гамма-аминомасляная кислота
Глицин
Глутамат
Класс IV
Оксид азота

Табл. 45–2

Нейропептидные медленнодействующие медиаторы, или факторы роста

Гипоталамические рилизинг-гормоны
Тиротропин-рилизинг гормон
Лютеотропин-рилизинг гормон
Соматостатин (тормозящий фактор гормона роста)
Гипофизарные пептиды
α-меланоцитостимулирующий гормон
β-эндорфин
Адренокортикотропный гормон
Вазопрессин
Гормон роста
Лютенизирующий гормон
Окситоцин
Пролактин
Тиротропин
Пептиды, действующие на кишечник и головной мозг
Вазоактивный интестинальный полипептид
Вещество Р
Гастрин
Глюкагон
Инсулин
Лейцин энкефалин
Метионин энкефалин
Нейротензин
Нейротропный фактор мозгового происхождения
Фактор роста нервов
Холецистокинин
Из других тканей
Ангиотензин II
Брадикинин
Кальцитонин
Карнозин
Пептиды сна

реакций, включая долговременные изменения в самой структуре клетки, что, в свою очередь, ведет к долговременным изменениям возбудимости нейрона.

3. *Активация одного или более из внутриклеточных ферментов.* G-белок может непосредственно активировать один или более внутриклеточных ферментов. В свою очередь, ферменты могут вызвать любую из многих специфических химических функций в клетке.
4. *Активация генной транскрипции.* Это один из наиболее важных эффектов активации системы вторичных посредников, поскольку генная транскрипция может вызвать образование новых белков в нейроне, таким образом изменяя его метаболический аппарат или его структуру. Хорошо известно, что действительно происходят структурные изменения соответствующим образом активированных нейронов, особенно в процессе формирования долговременной памяти. Ясно, что активация системы вторичных посредников в нейроне, независимо от типа этой активации (через G-белок или другими путями), чрезвычайно важна для изменения характера долговременных реакций различных нервных путей. Мы подробно обсудим эту тему в главе 57 при рассмотрении функции памяти нервной системы.

Возбуждающие или тормозные рецепторы в постсинаптической мембране

Одни постсинаптические рецепторы при их активации вызывают возбуждение постсинаптического нейрона, а другие — ведут к торможению. Важность наличия тормозных рецепторов наряду с возбуждающими состоит в том, что это позволяет не только возбуждать, но и ограничивать действие нервной системы.

Среди различных молекулярных и мембранных механизмов, используемых разными рецепторами для вызова возбуждения или торможения, можно выделить следующие.

Возбуждение

1. *Открытие натриевых каналов позволяет большому числу положительных электрических зарядов войти в постсинаптическую клетку.* Это сдвигает внутриклеточный мембранный потенциал в положительном направлении, приближая его к пороговому для возбуждения уровню. Это наиболее широко используемый способ для вызова возбуждения.
2. *Снижение проводимости через хлорные или калиевые каналы, или через те и другие* уменьшает диффузию отрицательно заряженных ионов Cl^- внутрь постсинаптического нейрона или снижает диффузию положительно заряженных ионов K^+ наружу. В любом случае результатом будет поддержание более положительного, чем в норме, мембранного потенциала, что способствует возбуждению.
3. *Различные изменения внутриклеточного метаболизма постсинаптического нейрона* ведут к возбуждению клеточной активности или в некоторых случаях — к увеличению числа возбуждающих или уменьшению числа тормозных мембранных рецепторов.

Торможение

1. *Открытие каналов для ионов хлора в постсинаптической мембране нейрона* позволяет отрицательно заряженным ионам быстро диффундировать снаружи внутрь постсинаптического нейрона, увеличивая таким образом отрицательность внутри нейрона. Это тормозной эффект.
2. *Увеличение проводимости мембраны для ионов калия* позволяет положительным ионам диффундировать наружу, что ведет к увеличению отрицательности внутри нейрона. Это также является тормозным эффектом.
3. *Активация ферментов, отвечающих за клеточные метаболические функции,* которые увеличивают число тормозных рецепторов или уменьшают количество возбуждающих синаптических рецепторов.

Химические вещества, функционирующие как синаптические медиаторы

К настоящему времени доказано или предполагают, что более 50 химических веществ функционируют как синаптические медиаторы. Многие из них перечислены в табл. 45–1 и 45–2, где представлены две группы синаптических медиаторов. Одна группа включает *низкомолекулярные быстродействующие медиаторы*, другая группа состоит из *нейропептидов* гораздо большего молекулярного размера, обычно действующих значительно медленнее.

Именно низкомолекулярные быстродействующие медиаторы вызывают самые быстрые реакции нервной системы, такие как передача сенсорных сигналов к головному мозгу и двигательных сигналов к мышцам. Нейропептиды, наоборот, обычно вызывают более длительные эффекты, такие как долговременные изменения числа нейрональных рецепторов, долговременное открытие или закрытие некоторых ионных каналов и, возможно, даже долговременные изменения числа или размера синапсов.

Низкомолекулярные быстродействующие медиаторы

В большинстве случаев низкомолекулярные медиаторы синтезируются в цитозоле пресинаптической терминали и абсорбируются путем активного транспорта в многочисленные медиаторные везикулы терминали. Затем каждый раз, когда потенциал действия достигает пресинаптической терминали, несколько везикул одновременно выделяют свой медиатор в синаптическую щель. Обычно это происходит в течение миллисекунды или менее посредством механизма, изложенного ранее. Последующее действие низкомолекулярных медиаторов на мембранные рецепторы постсинаптического нейрона обычно также происходит в пределах следующей миллисекунды или даже меньше. Чаще всего результатом может быть увеличение или уменьшение проводимости через ионные каналы; например, увеличение натриевой проводимости вызывает возбуждение, а увеличение проводимости для калия или хлора ведет к торможению.

Рециркуляция везикул с низкомолекулярными медиаторами. Везикулы, хранящие и освобождающие низкомолекулярные медиаторы, непрерывно рециркулируют и используются снова и снова. После того как везикулы сливаются с синаптической мембраной и открываются, выделяя медиатор, их мембрана сначала становится частью синаптической мембраны. Однако через несколько секунд или минут везикулярная часть мембраны снова инвагинирует внутрь пресинаптической терминали и отщепляется, формируя новую везикулу. Мембрана новой везикулы по-прежнему содержит соответствующие ферментные и транспортные белки, необходимые для синтеза и/или концентрирования новых молекул медиатора внутри пузырька.

Ацетилхолин — типичный низкомолекулярный медиатор, синтез и освобождение которого подчиняется принципам, изложенным ранее. Этот медиатор синтезируется в пресинаптической терминали из ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА) и холина в присутствии фермента *холинацетилтрансферазы*. Затем он транспортируется в специфические везикулы. После выделения ацетилхолина в синаптическую щель во время передачи нервного сигнала он снова быстро расщепляется на ацетат и холин ферментом *холинэстеразой*, который присутствует в протеогликановой сети, заполняющей пространство синаптической щели. Внутри пресинаптической терминали везикулы вступают в повторный цикл; холин активно транспортируется назад в терминаль, чтобы снова использоваться для синтеза нового ацетилхолина.

Характеристики некоторых наиболее важных низкомолекулярных медиаторов. Наиболее важными низкомолекулярными медиаторами являются следующие.

Ацетилхолин секретируется нейронами во многих областях нервной системы, особенно: (1) терминалями больших пирамидных клеток моторной коры; (2) несколькими разными типами нейронов в базальных ганглиях; (3) мотонейронами, иннервирующими скелетные мышцы; (4) преганглионарными нейронами автономной нервной системы; (5) постганглионарными нейронами парасимпатической нервной системы; (6) некоторыми

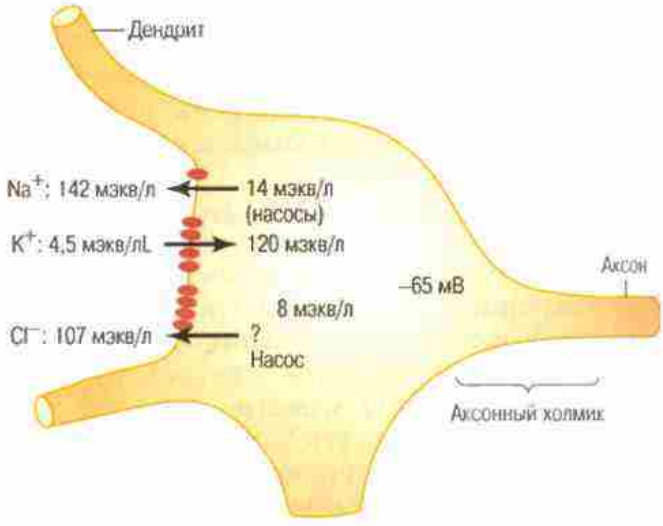


Рис. 45–8

Распределение ионов Na^+, K^+ и Cl^- по обе стороны мембраны сомы нейрона; происхождение мембранного потенциала сомы нейрона

из постганглионарных нейронов симпатической нервной системы. В большинстве случаев эффект ацетилхолина возбуждающий; однако известно, что он имеет тормозной эффект в некоторых окончаниях парасимпатических нервов, например торможение сердца блуждающим нервом.

Норадреналин секретируется терминалями многих нейронов, тела которых локализуются в стволе мозга и гипоталамусе. В частности, секретирующие норадреналин нейроны, локализованные в *голубом пятне* в области моста, посылают нервные волокна к широко распространенным областям головного мозга, помогая контролировать общую активность и душевное состояние, например увеличение уровня бодрствования. В большинстве этих областей норадреналин, вероятно, активирует возбуждающие рецепторы, но в некоторых областях он стимулирует тормозные рецепторы. Норадреналин также секретируется большинством постганглионарных нейронов симпатической нервной системы, где он одни органы возбуждает, а другие — тормозит.

Дофамин секретируется нейронами, которые берут начало в черном веществе. Эти нейроны связаны главным образом с нейронами полосатого тела базальных ганглиев. Эффект дофамина обычно тормозной.

Глицин секретируется в основном в синапсах спинного мозга. Полагают, что он всегда действует как тормозной медиатор.

Гамма-аминомасляная кислота секретируется нервными терминалями в спинном мозге, мозжечке, базальных ганглиях и многих областях коры большого мозга. Полагают, что этот медиатор всегда вызывает торможение.

Глутамат секретируется пресинаптическими терминалями во многих сенсорных путях, входящих в центральную нервную систему, а также во многих областях мозговой коры. Он оказывает возбуждающее действие.

Серотонин секретируется нейронами ядер срединного шва мозгового ствола, которые проецируются на многие области головного и спинного мозга, особенно на задние рога спинного мозга и гипоталамус. Серотонин действует как ингибитор болевых путей в спинном мозге. Полагают, что он оказывает тормозящее действие в высших областях нервной системы, помогая контролировать настроение человека и вызывать сон.

Оксид азота (NO) секретируется в основном нервными терминалями в областях головного мозга, ответственных за долговременную память. Возможно, в будущем эта медиаторная система поможет объяснить некоторые поведенческие функции и механизмы памяти, которые до сих пор не понятны. Оксид азота отличается от других низкомолекулярных медиаторов механизмом образования в пресинаптической терминали и действием на постсинаптический нейрон. Он не синтезируется предварительно и не накапливается в везикулах пресинаптической терминали, как другие медиаторы. Оксид азота не выделяется из везикул, а при необходимости синтезируется практически мгновенно, диффундируя из пресинаптической терминали в течение нескольких секунд к расположенным поблизости постсинаптическим нейронам. В постсинаптическом нейроне он обычно не влияет значительно на мембранный потенциал, но изменяет внутриклеточные метаболические функции, которые модифицируют нервную возбудимость в течение нескольких секунд, минут и, вероятно, даже дольше.

Нейропептиды

Нейропептиды представляют совсем другой класс медиаторов. Они иначе синтезируются, их действие обычно медленное и отличается от действия низкомолекулярных медиаторов. Нейропептиды синтезируются не в цитозоле пресинаптических терминалей, а на рибосомах в теле нервной клетки как составная часть больших белковых молекул.

Затем белковые молекулы входят в пространство внутри эндоплазматического ретикулума тела клетки, а затем — в аппарат Гольджи, где происходят два изменения. Во-первых, белок, образующий нейропептид, ферментативно расщепляется на более мелкие фрагменты; некоторые из них являются самим нейропептидом либо его предшественниками. Во-вторых, аппарат Гольджи «упаковывает» нейропептид в мельчайшие медиаторные везикулы, которые выделяются в цитоплазму. Затем везикулы с медиатором транспортируются вдоль всей длины нервных волокон вплоть до их кончиков путем *аксонного транспорта*, причем скорость перемещения низкая и составляет лишь несколько сантиметров в сутки. Наконец, везикулы выделяют свой медиатор в нервных терминалях в ответ на потенциалы действия точно так же, как везикулы с низкомолекулярными медиаторами. Однако в этом случае везикулы подвергаются аутолизу и повторно не используются.

Из-за такого сложного способа образования нейропептидов их выделяется обычно гораздо меньше, чем низкомолекулярных медиаторов. Но действие нейропептидов в тысячу и более раз эффективнее низкомолекулярных медиаторов. Другая важная характеристика нейропептидов — длительность действия. Примерами могут быть длительное закрытие кальциевых каналов, длительные изменения в метаболическом аппарате клеток, длительные изменения активации или инактивации специфических генов в ядре клетки и/или длительные изменения количества возбуждающих или тормозных рецепто-

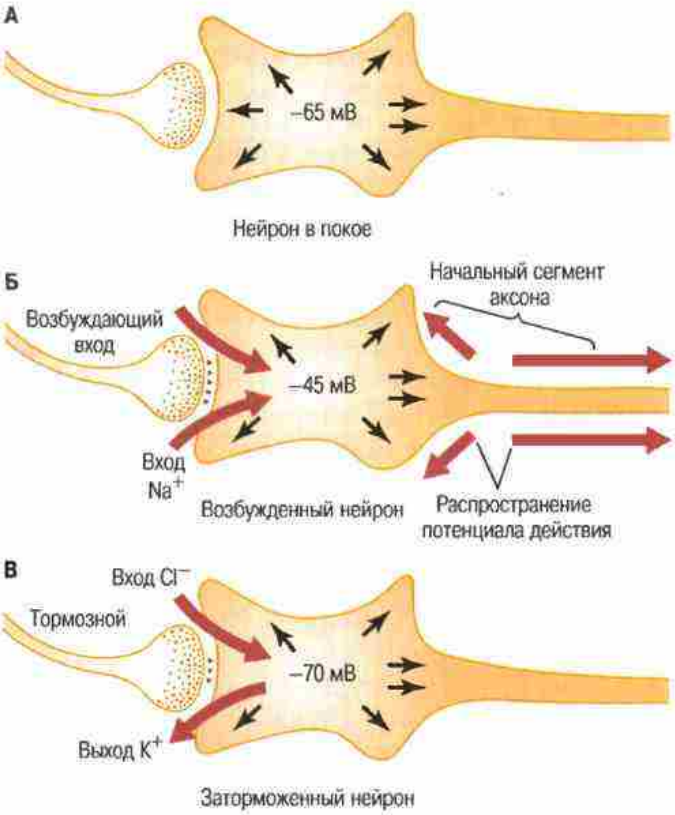


Рис. 45–9

Три состояния нейрона. **А.** Нейрон в покое с нормальным внутриклеточным потенциалом –65 мВ. **Б.** Нейрон в состоянии возбуждения с менее отрицательным внутриклеточным потенциалом (–45 мВ), связанным с входом натрия. **В.** Нейрон в заторможенном состоянии с более отрицательным внутриклеточным потенциалом (–70 мВ), что может быть связано с выходом ионов K^+, входом ионов Cl^- или с тем и другим

ров. Некоторые из этих эффектов длятся дни, а другие, вероятно, месяцы или годы. Наши знания о функциях нейропептидов только начинают развиваться.

Электрические явления во время возбуждения нейрона

Электрические явления, происходящие при возбуждении нейрона, были изучены в основном на крупных мотонейронах передних рогов спинного мозга, поэтому события, изложенные в следующих разделах, имеют отношение главным образом к этим нейронам. За исключением количественных различий, то же самое происходит и в других нейронах.

Мембранный потенциал покоя сомы нейрона. На рис. 45–8 изображена сома спинального мотонейрона, *мембранный потенциал покоя* которой равен примерно –65 мВ. Этот потенциал меньше, чем –90 мВ, характерный для крупных волокон периферических нервов и волокон скелетных мышц. Более низкий уровень потенциала покоя важен, поскольку позволяет регулировать возбудимость нейрона путем сдвига мембранного потенциала как в сторону более положительных, так и более отрицательных значений. Так, уменьшение покоя, т.е. сдвиг его в направлении менее отрицательных значений, повышает возбудимость мембраны нейрона, тогда как сдвиг мембранного потенциала в область более отрицательных значений ведет к снижению возбудимости нейрона. Это обусловливает два возможных функциональных состояния нейрона: возбуждение или торможение, что подробно объясняется в следующих разделах.

Разности концентраций ионов по обе стороны мембраны сомы нейрона. На рис. 45–8 указаны разности концентраций для трех ионов (натрия, калия и хлора), наиболее важных для функции нейрона. Видна *высокая концентрация ионов Na^+ во внеклеточном пространстве* (142 мэкв/л), но *низкая — внутри нейрона* (14 мэкв/л). Этот градиент концентрации ионов Na^+ связан с наличием мощного натриевого насоса, который постоянно выкачивает ионы Na^+ из нейрона.

На рисунке видна также *высокая концентрация ионов K^+ внутри сомы нейрона* (120 мэкв/л), но *низкая — во внеклеточной жидкости* (4,5 мэкв/л). Видно, что есть калиевый насос, который закачивает калий внутрь.

Согласно рис. 45–8, *концентрация ионов Cl^- во внеклеточной жидкости высокая*, но *низкая — внутри нейрона*. Показано также, что мембрана достаточно проницаема для ионов Cl^- и что, возможно, существует слабый хлорный насос. До сих пор основной причиной низкой концентрации ионов Cl^- внутри нейрона считается отрицательный заряд (–65 мВ) в нейроне. Этот отрицательный заряд отталкивает отрицательно заряженные ионы Cl^-, заставляя их выходить через поры клетки до тех пор, пока концентрация этих ионов не станет внутри гораздо ниже, чем снаружи.

Давайте теперь вспомним, что мы узнали в главах 4 и 5 о связи разности ионной концентрации с мембранным потенциалом. Трансмембранный потенциал может противостоять движению иона через мембрану, если потенциал имеет соответствующую полярность и величину. Потенциал, который полностью уравновешивает движение иона по разности концентраций, называют потенциалом Нернста для этого иона; уравнение для его вычисления следующее:

$$\text{ЭДС (мВ)} = \pm 61 \times \log \frac{\text{Концентрация внутри}}{\text{Концентрация снаружи}},$$

где ЭДС — потенциал Нернста на *внутренней стороне мембраны*. Потенциал будет отрицательным (–) для положительных ионов и положительным (+) для отрицательных ионов.

Теперь рассчитаем потенциал Нернста для каждого из трех ионов: натрия, калия и хлора.

Для разности концентраций ионов Na^+, показанной на рис. 45–8 (142 мэкв/л снаружи и 14 мэкв/л внутри), мембранный потенциал, прекращающий направленное движение этих ионов через натриевые каналы, должен быть равен +61 мВ. Однако истинный мембранный потенциал равен –65 мВ, а не +61 мВ. Следовательно, те ионы Na^+, которые просачиваются внутрь клетки, немедленно выкачиваются натриевым насосом назад, т.е. наружу, благодаря чему внутри нейрона поддерживается отрицательный потенциал, равный –65 мВ.

Для ионов K^+ градиент концентрации составляет 120 мэкв/л внутри нейрона и 4,5 мэкв/л снаружи. Согласно расчету, потенциал Нерста в этом случае равен –86 мВ внутри нейрона, т.е. он более отрицательный, чем реальный мембранный потенциал, равный –65 мВ. Следовательно, в связи с высокой внутриклеточной концентрацией калия существует общая тенденция к диффузии ионов K^+ из нейрона наружу, но этому противостоит непрерывное обратное закачивание ионов K^+ назад внутрь клетки.

Наконец, градиент концентрации ионов Cl^- (107 мэкв/л снаружи и 8 мэкв/л внутри) дает потенциал Нернста, равный –70 мВ внутри нейрона, который лишь *немного* отрицательнее, чем истинное измеренное значение мембранного потенциала –65 мВ. Следовательно, существует очень небольшая тенденция движения ионов Cl^- внутрь нейрона, но те немногие ионы Cl^-, которые действительно просачиваются внутрь, выходят наружу, вероятно, с помощью активного транспорта, т.е. хлорного насоса.

Запомните эти три потенциала Нернста и направление, в котором разные ионы стремятся диффундировать, поскольку эта информация важна для понимания процессов возбуждения и торможения нейрона при синаптической активации или инактивации ионных каналов.

Однородное распределение электрического потенциала внутри сомы. Сома (тело) нейрона содержит *внутриклеточную жидкость*, представляющую собой раствор электролитов с высокой проводимостью. Кроме того, сома нейрона имеет большой диаметр (10–80 мкм), благодаря чему практически отсутствует сопротивление при проведении электрического тока от одной внутренней части сомы к другой. Следовательно, любое изменение потенциала в каком-либо участке внутри сомы нейрона сразу вызывает почти такое же изменение потенциала во всех других его частях. Эта важная особенность играет главную роль в суммации сигналов, приходящих к нейрону от множества источников (мы увидим это в следующих разделах главы).

Влияние возбуждающих синапсов на постсинаптическую мембрану. Возбуждающий постсинаптический потенциал. На рис. 45–9А показаны нейрон в состоянии покоя и невозбужденная пресинаптическая терминаль, контактирующая с его поверхностью. Мембранный потенциал покоя повсюду в соме равен –65 мВ.

На рис. 45–9Б показана пресинаптическая терминаль, из которой выделился возбуждающий медиатор в щель между терминалью и мембраной сомы нейрона. Этот медиатор действует на мембранный возбуждающий рецептор, увеличивая *проницаемость мембраны для* Na^+. В связи с большим градиентом концентрации ионов Na^+ и значительной электроотрицательностью внутри нейрона ионы Na^+ быстро диффундируют внутрь клетки.

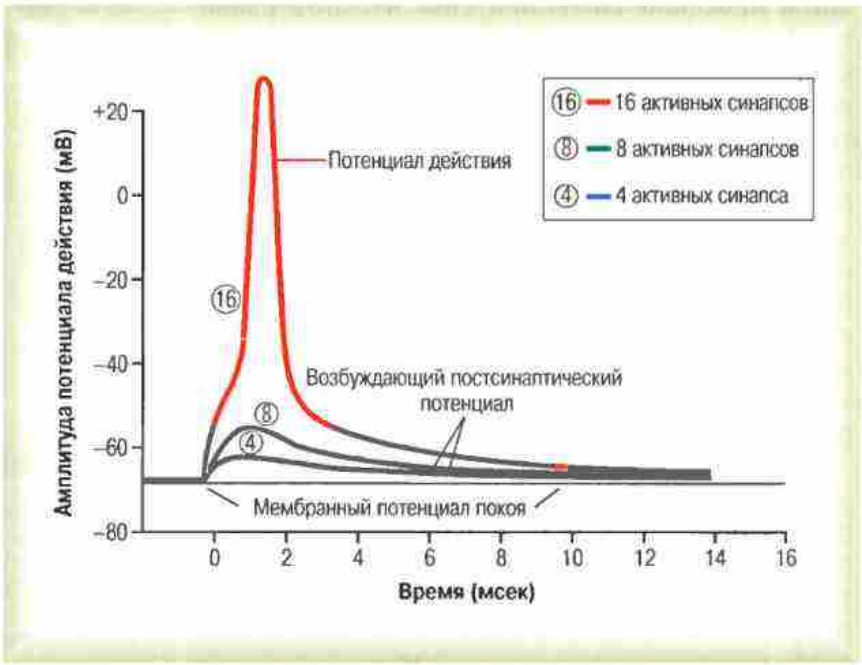


Рис. 45–10

Возбуждающие постсинаптические потенциалы, демонстрирующие, что синхронный разряд небольшого числа синапсов не ведет к развитию суммированного потенциала, достаточного для развития потенциала действия, тогда как синхронный разряд многих синапсов поднимает суммированный потенциал до пороговой для возбуждения величины, что ведет к развитию потенциала действия

Быстрый приток положительно заряженных ионов Na^+ внутрь клетки частично нейтрализует отрицательность мембранного потенциала покоя. Так, на рис. 45–9Б мембранный потенциал покоя сдвинулся в положительном направлении от –65 до –45 мВ. Такой положительный сдвиг мембранного потенциала покоя называют *возбуждающим постсинаптическим потенциалом* (ВПСП), поскольку, если этот потенциал значительно сдвигается в положительном направлении, он ведет к развитию потенциала действия в постсинаптическом нейроне, т.е. к его возбуждению. (В данном случае ВПСП равен +20 мВ, т.е. мембранный потенциал стал на 20 мВ более положительным, чем в покое.)

Однако необходимо отметить следующее. Одиночный разряд одной пресинаптической терминали никогда не сможет увеличить потенциал нейрона от –65 мВ сразу до –45 мВ. Такой большой сдвиг потенциала требует разряда многих терминалей (примерно 40–80 для обычного спинального мотонейрона) одновременно или в быстрой последовательности. При этом осуществляется процесс, называемый *суммацией*, который подробно изложен в следующих разделах.

Генерация потенциалов действия в начальном сегменте аксона, отходящего от тела нейрона. Порог возбуждения. Когда ВПСП сдвигается достаточно сильно в положительном направлении, достигается уровень деполяризации, при котором в нейроне развивается потенциал действия. Однако потенциал действия возникает не в прилежащей к возбуждающим синапсам части мембраны, а *в начальном сегменте аксона* — в месте перехода сомы нейрона в аксон. Главной причиной этого является относительно небольшое количество потенциалзависимых натриевых каналов в мембране сомы нейрона, что при развитии ВПСП затрудняет открытие необходимого количества натриевых каналов для возникновения потенциала действия. Наоборот, концентрация потенциалзависимых натриевых каналов в *мембране начального сегмента* в 7 раз больше, чем в мембране сомы, и, следовательно, этот участок нейрона может генерировать потенциал действия гораздо легче, чем сома. ВПСП, способный вызвать потенциал действия в начальном сегменте аксона, колеблется между +10 и +20 мВ (по сравнению с +30 или +40 мВ или более, необходимых для возбуждения сомы).

Сразу после того как развивается потенциал действия, он распространяется вдоль аксона на периферию и обычно также к соме. В некоторых случаях он распространяется и в дендриты, но не во все, поскольку они, как и сома нейрона, имеют очень мало потенциалзависимых натриевых каналов и, следовательно, часто не могут генерировать потенциалы действия. На рис. 45–9Б показано, что *порог* возбуждения нейрона равен примерно –45 мВ, т.е. на 20 мВ более положительный, чем потенциал покоя нейрона, равный –65 мВ, что соответствует ВПСП +20 мВ.

Электрические явления во время торможения нейрона

Влияние тормозных синапсов на постсинаптическую мембрану. Тормозной постсинаптический потенциал. Тормозные синапсы *открывают в основном хлорные каналы*, что позволяет ионам хлора легко проходить через мембрану. Чтобы понять, как тормозные синапсы тормозят постсинаптический нейрон, нужно вспомнить, что мы знаем о потенциале Нернста для ионов Cl^-. Мы рассчитали, что он равен примерно –70 мВ. Этот потенциал отрицательнее, чем мембранный потенциал покоя нейрона, равный –65 мВ. Следовательно, открытие хлорных каналов будет способствовать движению отрицательно заряженных ионов Cl^- из внеклеточной жидкости внутрь. Это сдвигает мембранный потенциал в направлении более отрицательных значений по сравнению с покоем приблизительно до уровня –70 мВ.

Открытие калиевых каналов позволяет положительно заряженным ионам K^+ двигаться наружу, что приводит к большей отрицательности внутри клетки, чем в покое. Таким образом, оба события (вход ионов Cl^- в клетку и выход ио-

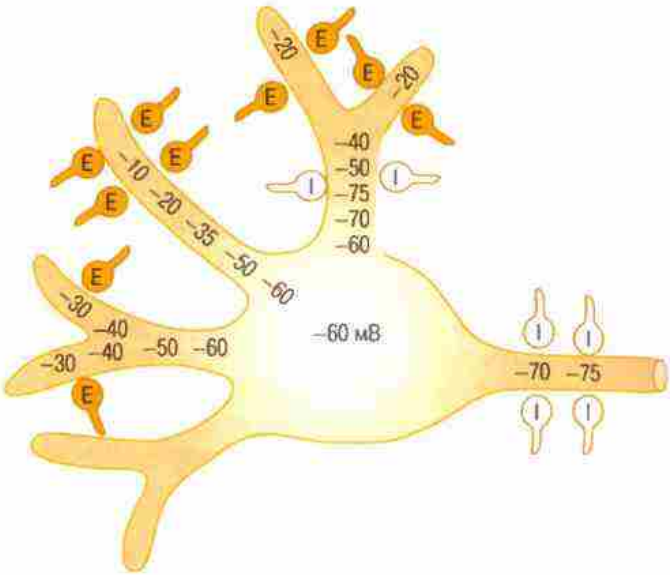


Рис. 45–11

Стимуляция нейрона пресинаптическими терминалями, локализованными на дендритах. Особо отмечено декрементное проведение возбуждающих электротонических потенциалов (E) в двух дендритах слева и торможение (I) возбуждающих влияний в дендритах, расположенных в самой верхней части рисунка. Также показан мощный эффект тормозных синапсов в области начального сегмента аксона

нов K^+ из нее) увеличивают степень внутриклеточной отрицательности. Этот процесс называют *гиперполяризацией*. Увеличение отрицательности мембранного потенциала по сравнению с его внутриклеточным уровнем в покое тормозит нейрон, поэтому выход значений отрицательности за пределы исходного мембранного потенциала покоя называют *тормозным постсинаптическим потенциалом* (ТПСП).

На рис. 45–9В показано влияние активации тормозных синапсов, позволяющих ионам Cl^- входить в клетку и/или ионам K^+ выходить из нее, на мембранный потенциал. При этом он сдвигается от значения –65 мВ до более отрицательного значения –70 мВ. Этот мембранный потенциал на 5 мВ отрицательнее, чем в покое, и, следовательно, проведение нервного сигнала через синапс тормозит ТПСП, равный –5 мВ.

Пресинаптическое торможение

Кроме *постсинаптического торможения*, вызываемого тормозными синапсами, действующими на мембране нейрона, часто происходит торможение другого типа, которое развивается на пресинаптических терминалях, прежде чем сигнал достигает синапса. Этот тип торможения, называемый *пресинаптическим торможением*, осуществляется следующим путем.

Причиной пресинаптического торможения является выделение тормозного медиатора на наружную поверхность пресинаптических нервных волокон, прежде чем их собственные окончания достигнут поверхности постсинаптического нейрона. В большинстве случаев тормозным медиатором является ГАМК. При этом развивается специфический эффект, связанный с открытием анионных каналов, что позволяет большому числу ионов Cl^- диффундировать в терминальное волокно. Отрицательные заряды этих ионов тормозят синаптическое проведение, нейтрализуя большую часть возбуждающего эффекта положительно заряженных ионов Na^+, которые также входят в терминальные волокна, когда здесь возникает потенциал действия.

Пресинаптическое торможение происходит во многих сенсорных путях нервной системы. Смежные сенсорные волокна часто взаимно тормозят друг друга, что сводит к минимуму боковое распространение и смешивание сигналов в чувствительных трактах. Подробнее мы обсудим важность этого феномена в следующих главах.

Временно́й ход постсинаптических потенциалов

Когда возбуждающий синапс действует на мотонейрон переднего рога, мембрана нейрона становится высокопроницаемой для ионов Na^+ в течение 1–2 мсек. За это короткое время достаточное число ионов Na^+ быстро диффундируют внутрь постсинаптического мотонейрона, увеличивая его потенциал покоя на несколько милливольт, создавая таким образом ВПСП (показан голубой и зеленой кривыми на рис. 45–10). Этот потенциал затем медленно убывает на протяжении следующих 15 мсек (это время требуется для того, чтобы избыточные положительные заряды покинули нейрон и восстановился нормальный мембранный потенциал покоя).

Прямо противоположное происходит при развитии ТПСП: тормозной синапс увеличивает проницаемость мембраны к ионам K^+ или Cl^-, или и к тем и другим, на 1–2 мсек, что ведет к увеличению отрицательного значения потенциала внутри нейрона по сравнению с покоем,

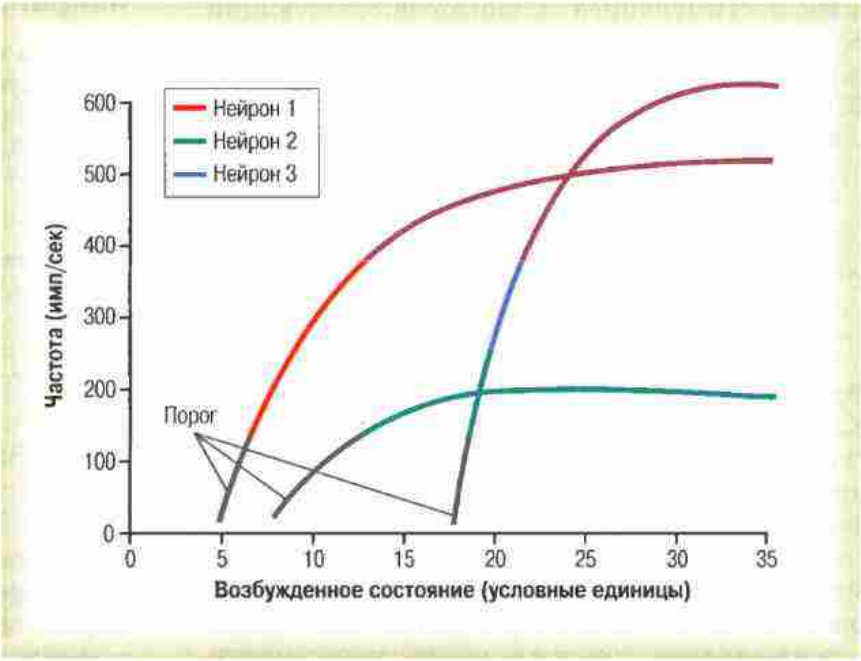


Рис. 45–12

Особенности реагирования разных типов нейронов на разные уровни возбужденного состояния

т.е. формируется ТПСП. Этот потенциал также исчезает примерно через 15 мсек.

Другие типы медиаторов могут возбуждать или тормозить постсинаптический нейрон на гораздо более длительный период — на сотни миллисекунд или даже несколько секунд, минут или часов. Это особенно справедливо для некоторых пептидных медиаторов.

Пространственная суммация в нейронах. Порог возбуждения

Возбуждение одной пресинаптической терминали на поверхности нейрона почти никогда не возбуждает его. Это связано с тем, что количество медиатора, выделяемое одной терминалью, обычно достаточно для развития ВПСП, амплитуда которого не более 0,5–1 мВ (вместо 10–20 мВ, что в норме необходимо для достижения порога возбуждения). Однако обычно в одно и то же время стимулируются много пресинаптических терминалей. Даже если эти терминали образуют синапсы в разных частях нейрона, эффекты их влияния могут *суммироваться*, т.е. складываться друг с другом до тех пор, пока нейрон не возбудится. В основе этого лежат следующие процессы. Как указывалось ранее, изменение потенциала в любой точке внутри сомы вызывает практически такое же изменение потенциала внутри всей сомы. Это происходит в связи с очень высокой электропроводностью внутри большого тела нейрона. Следовательно, каждый из разряжающихся синхронно возбуждающих синапсов сдвигает общий интрасомальный потенциал на 0,5–1,0 мВ в положительном направлении. Когда ВПСП становится достаточно большим и достигает *порога возбуждения*, в начальном сегменте аксона спонтанно генерируется потенциал действия (рис. 45–10). Нижний постсинаптический потенциал на рисунке был вызван стимуляцией 4 синапсов; следующий, более высокий потенциал был вызван стимуляцией 8 синапсов; и наконец, еще более высокий ВПСП был вызван стимуляцией 16 синапсов. В последнем случае был достигнут порог возбуждения, и в аксоне развился потенциал действия.

Эффект суммирования синхронных постсинаптических потенциалов при активации множества терминалей, широко распределенных по поверхности мембраны нейрона, называют *пространственной суммацией.*

Временна́я суммация

Каждый раз, когда возбуждается пресинаптическая терминаль, выделяемый ею медиатор открывает мембранные каналы не более чем на 1–2 мсек. Однако изменение постсинаптического потенциала длится до 15 мсек после того, как мембранные каналы в области синапса уже закрылись. Следовательно, повторное открытие тех же каналов может увеличить постсинаптический потенциал до более высокого уровня, и чем больше частота стимуляции, тем выше становится мембранный потенциал. Таким образом, эффекты последовательных разрядов одной пресинаптической терминали при их достаточно высокой частоте могут накладываться один на другой, т.е. суммироваться. Этот тип суммации называют *временно́й суммацией.*

Одновременная суммация тормозных и возбуждающих постсинаптических потенциалов. Если ТПСП, *увеличивающий* отрицательное значение мембранного потенциала, и ВПСП, *уменьшающий* его отрицательность, развиваются в нейроне одновременно, то эти два эффекта могут полностью или частично нейтрализовать друг друга. Так, если нейрон возбуждается под влиянием ВПСП, тормозной сигнал от другого источника часто может снизить постсинаптический потенциал до уровня ниже порогового, выключая таким образом активность нейрона.

Облегчение нейронов

Часто суммированный постсинаптический потенциал является возбуждающим, но не достигает порогового для возбуждения нейрона уровня. В таком случае нейрон называют *облегченным.* Это значит, что его мембранный потенциал ближе к порогу возбуждения, чем в покое, хотя этого уровня еще не достиг. Следовательно, другой возбуждающий сигнал, приходящий к нейрону от какого-либо другого источника, очень легко может возбудить нейрон. Диффузные сигналы в нервной системе часто действительно облегчают большие группы нейронов, поэтому они могут реагировать быстро и легко на сигналы других источников.

Специфические для возбуждения нейронов функции дендритов

Дендриты обеспечивают большое пространственное поле для возбуждения нейрона. Дендриты спинальных мотонейронов часто распространяются на 500–1000 мкм во всех направлениях от сомы нейрона. Эти дендриты могут получать сигналы от большой области в пространстве вокруг мотонейрона, что обеспечивает громадные возможности для суммации сигналов от многих отдельных пресинаптических нервных волокон.

От 80 до 95% всех пресинаптических терминалей мотонейронов спинного мозга заканчиваются на дендритах, тогда как на соме нейрона располагаются лишь 5–20%, поэтому преобладающая доля возбуждения обеспечивается сигналами, передаваемыми через дендриты.

Большинство дендритов не проводят потенциалы действия, но проводят сигналы с помощью электротонического проведения. Большинство дендритов не способны проводить потенциалы действия, поскольку их

мембраны имеют относительно мало потенциалзависимых натриевых каналов и порог их возбуждения слишком высок для развития потенциалов действия. Однако проведение по дендритам к соме может осуществляться *электротонически*. Электротоническое проведение означает непосредственное распространение электрического тока путем проведения ионов в жидкости дендрита, но без генерации потенциалов действия. Стимуляция (или торможение) нейрона этим током имеет особенности, отмеченные далее.

Декремент (затухание) электротонического проведения в дендритах. Более выраженный возбуждающий (или тормозной) эффект принадлежит синапсам, локализованным около сомы. На рис. 45–11 показаны многочисленные возбуждающие и тормозные синапсы, расположенные на дендритах нейрона. На двух дендритах слева возбуждающие эффекты развиваются у их верхушек; здесь отмечают высокие уровни возбуждающих постсинаптических потенциалов, о чем свидетельствуют низкие значения отрицательных мембранных потенциалов в области этих синапсов. Однако значительная часть возбуждающего постсинаптического потенциала теряется, прежде чем он достигает сомы, потому что дендриты длинные, а их мембраны тонкие и отчасти проницаемы для ионов K^+ и Cl^-, что делает возможным утечку электрического тока. Следовательно, прежде чем возбуждающие потенциалы смогут достигнуть сомы, значительная их часть теряется в связи с утечкой через мембрану. Это уменьшение мембранного потенциала по мере его электротонического распространения вдоль дендритов по направлению к соме называют *проведением с декрементом*.

Чем дальше возбуждающий синапс находится от сомы нейрона, тем больше будет декремент и меньше возбуждающий сигнал, достигающий сомы. Следовательно, синапсы, которые лежат близко к соме, имеют гораздо более выраженное влияние на процессы возбуждения и торможения в нейроне, чем синапсы, лежащие на расстоянии от сомы.

Суммация возбуждения и торможения в дендритах. На рис. 45–11 показано, что самый верхний дендрит находится под влиянием как возбуждающих, так и тормозных синапсов. На верхушке дендрита развивается сильный возбуждающий постсинаптический потенциал, но ближе к соме имеются два тормозных синапса, действующие на этот же дендрит. Эти тормозные синапсы обеспечивают гиперполяризующее действие, которое полностью нивелирует возбуждающий эффект, в результате к соме электротонически проводится небольшое торможение. Следовательно, дендриты могут суммировать возбуждающие и тормозные постсинаптические потенциалы так же, как сома. На рисунке также показаны несколько тормозных синапсов, расположенных непосредственно на аксонном холмике и начальном сегменте аксона. Такая локализация обеспечивает особенно мощное торможение из-за его прямого влияния на увеличение порога возбуждения в том месте, где в норме генерируется потенциал действия.

Отношение между состоянием возбуждения нейрона и частотой импульсации

Возбужденное состояние. Возбужденное состояние нейрона определяется как суммированный уровень возбуждающих влияний, поступающих к нейрону. Если возбуждающие влияния преобладают над тормозными, говорят о *возбужденном состоянии* нейрона. И наоборот, при преобладании тормозных влияний над возбуждающими говорят о *тормозном состоянии* нейрона.

Если уровень возбужденного состояния нейрона поднимается выше порога возбуждения, нейрон будет разряжаться импульсами до тех пор, пока возбужденное состояние остается на этом уровне. На рис. 45–12 показаны ответы трех типов нейронов на разные уровни возбужденного состояния. Обратите внимание, что нейрон 1 имеет низкий порог возбуждения, тогда как нейрон 3 имеет высокий порог. Но отметьте также, что нейрон 2 имеет самую низкую максимальную частоту импульсной активности, тогда как максимальная частота разрядов нейрона 3 — самая высокая.

Некоторые нейроны центральной нервной системы разряжаются постоянно, поскольку даже нормальное возбужденное состояние этих нейронов выше порогового уровня. Частота их импульсации обычно увеличивается при дальнейшем увеличении их возбужденного состояния. Частота импульсации может снижаться вплоть до ее полного прекращения при преобладании тормозных влияний на нейрон. Таким образом, разные нейроны реагируют неодинаково, имеют различные пороги возбуждения и значительно отличаются по максимальной частоте разряда. Не нужно много фантазии, чтобы понять важность наличия различных нейронов с этими разными особенностями реагирования для выполнения чрезвычайно разнообразных функций нервной системы.

Некоторые специфические характеристики синаптического проведения

Утомление синаптического проведения. Когда возбуждающие синапсы многократно стимулируются с

высокой частотой, частота импульсов, возникающих в постсинаптическом нейроне, сначала очень высокая, но постепенно она снижается в течение следующих миллисекунд или секунд. Это называют *утомлением* синаптического проведения.

Утомление — чрезвычайно важная особенность синаптической функции, поскольку при перевозбуждении нервной системы утомление через некоторое время ведет к потере чрезмерной возбудимости. Например, утомление, — вероятно, главная причина подавления избыточной возбудимости головного мозга во время эпилептического припадка, в результате которого приступ прекращается. Таким образом, развитие утомления является защитным механизмом против избыточной нервной активности. Это обсуждается при описании реверберирующих нервных контуров (см. главу 46).

Механизм утомления связан главным образом с полным или частичным истощением запаса медиатора в пресинаптических терминалях. Возбуждающие терминали на многих нейронах могут содержать только такое количество возбуждающего медиатора, которое необходимо для вызывания около 10000 потенциалов действия, поэтому при высокой частоте стимуляции медиатор может истощиться в течение нескольких секунд или минут.

Вероятно, частично процесс утомления связан также с действием двух других факторов: (1) прогрессирующей инактивацией многих постсинаптических мембранных рецепторов; (2) медленным изменением аномальных концентраций ионов в *постсинаптической* нервной клетке.

Влияние ацидоза или алкалоза на синаптическую передачу. Большинство нейронов очень чувствительны к изменениям pH окружающей межклеточной жидкости. *Обычно алкалоз значительно увеличивает возбудимость нервной системы.* Например, повышение pH артериальной крови от нормальной величины 7,4 до 7,8–8,0 часто вызывает эпилептические приступы из-за увеличенной возбудимости некоторых или всех мозговых нейронов. Хорошей иллюстрацией сказанного может служить реакция человека, предрасположенного к эпилептическим приступам, на гипервентиляцию (например, когда его просят усиленно дышать в покое). Гипервентиляция вымывает из крови углекислый газ, в результате на мгновение поднимается уровень pH крови, но даже это кратковременное изменение pH может спровоцировать эпилептический припадок.

Наоборот, *ацидоз очень угнетает активность нервной системы*: снижение pH от уровня 7,4 до величин ниже 7,0 обычно ведет к коматозному состоянию. Например, при тяжелом диабетическом или уремическом ацидозе практически всегда развивается кома.

Влияние гипоксии на синаптическую передачу. Возбудимость нервных структур во многом зависит от адекватного снабжения кислородом. Прекращение доставки кислорода даже на несколько секунд может привести к полной потере возбудимости в некоторых нейронах. Это наблюдают при временном прерывании мозгового кровотока, в этом случае через 3–7 сек человек теряет сознание.

Влияние лекарств на синаптическую передачу. Среди лекарственных средств многие известны как повышающие возбудимость нейронов, а другие — как снижающие их возбудимость. Например, *кофеин, теофиллин* и *теобромин*, которые содержатся в кофе, чае и коке, соответственно, *повышают* нервную возбудимость, по-видимому, путем снижения порога возбуждения нейронов.

Стрихнин — один из самых известных агентов, увеличивающих возбудимость нейронов. Однако стрихнин не уменьшает порог возбуждения нейронов, а *подавляет действие некоторых обычно тормозных медиаторов*, особенно тормозной эффект глицина в спинном мозге. Следовательно, влияние возбуждающих медиаторов становится преобладающим, что резко повышает возбудимость нейронов, при этом они начинают генерировать частые разряды, сопровождаемые развитием сильных тонических мышечных спазмов.

Большинство анестетиков увеличивают порог возбуждения мембраны нервных клеток, снижая таким образом эффективность синаптической передачи во многих участках нервной системы. Поскольку многие из анестезирующих средств хорошо растворимы в липидах, предполагают, что некоторые из них могут изменять физические свойства мембран нейронов, делая их менее чувствительными к возбуждающим агентам.

Синаптическая задержка. Для передачи нервного сигнала от пресинаптического нейрона к постсинаптическому необходимо некоторое время для следующих процессов: (1) выделения медиатора из пресинаптической терминали; (2) диффузии медиатора к мембране постсинаптического нейрона; (3) действия медиатора на мембранный рецептор; (4) реакции рецептора, приводящей к увеличению проницаемости мембраны; (5) диффузии натрия внутрь клетки, что ведет к подъему возбуждающего постсинаптического потенциала до уровня, достаточно высокого для развития потенциала действия. *Минимальный* промежуток времени, необходимый для осуществления всех этих событий, даже если одновременно стимулируется большое количество возбуждающих синапсов, равен примерно 0,5 мсек. Этот период времени называют *синаптической задержкой*. Нейрофизиологи могут измерить *минимальное* время задержки между залпом импульсов на входе в пул нейронов и последующим залпом на выходе. На основании измеренного времени задержки можно оценить количество последовательно соединенных нейронов в нервном контуре.

Литература

Albright T.D., Jessell T.M., Kandell E.R., Posner M.I. Progress in the neural sciences in the century after Cajal (and the mysteries that remain). Ann N Y Acad Sci 929:11, 2001.

Boehning D., Snyder S.H. Novel neural modulators. Annu Rev Neurosci 26:105, 2003.

Brasnjo G., Otis T.S. Glycine transporters not only take out the garbage, they recycle. Neuron 40:667, 2003.

Cowley M.A., Cone R.D., Enriori P. et al. Electrophysiological actions of peripheral hormones on melanocortin neurons. Ann N Y Acad Sci 994:175, 2003.

Engelman H.S., MacDermott A.B. Presynaptic inotropic receptors and control of transmitter release. Nat Rev Neurosci 5:135, 2004.

Girault J.A., Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. Arch Neurol 61:641, 2004.

Haines D.E. Fundamental Neuroscience. New York: Churchill Livingstone, 1997.

Haines D.E., Lancon J.A. Review of Neuroscience. New York: Churchill Livingstone, 2003.

Kandel E.R. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science 294:1030, 2001.

Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. Principles of Neural Science, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Magee J.C. Dendritic integration of excitatory synaptic input. Nat Rev Neurosci 1:181, 2000.

Migliore M., Shepherd G.M. Emerging rules for the distributions of active dendritic conductances. Nat Rev Neurosci 3:362, 2002.

Muller D., Nikonenko I. Dynamic presynaptic varicosities: a role in activity-dependent synaptogenesis. Trends Neurosci 26:573, 2003.

Nicholls D.G., Budd S.L. Mitochondria and neuronal survival. Physiol Rev 80:315, 2000.

Nimchinsky E.A., Sabatin B.L., Svoboda K. Structure and function of dendritic spines. Annu Rev Physiol 64:313, 2002.

Prast H., Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. Prog Neurobiol 64:51, 2001.

Reid C.A., Bekkers J.M., Clements J.D. Presynaptic Ca^{2+} channels: a functional patchwork. Trends Neurosci 26:683, 2003.

Robinson R.B., Siegelbaum S.A. Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function. Annu Rev Physiol 65:453, 2003.

Ruff R.L. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. Ann N Y Acad Sci 998:1, 2003.

Schmolesky M.T., Weber J.T., De Zeeuw C.I., Hansel C. The making of a complex spike: ionic composition and plasticity. Ann N Y Acad Sci 978:359, 2002.

Semyanov A., Walker M.C., Kullmann D.M., Silver R.A. Tonically active GABA A receptors: modulating gain and maintaining the tone. Trends Neurosci 27:262, 2004.

Stern J.E. Nitric oxide and homeostatic control: an intercellular signaling molecule contributing to autonomic and neuroendocrine integration? Prog Biophys Mol Biol 84:197, 2004.

Timofeev I., Steriade M. Neocortical seizures: initiation, development and cessation. Neuroscience 123:299, 2004.

Tsay D., Yuste R.L. On the electrical function of dendritic spines. Trends Neurosci 27:77, 2004.

West A.R., Floresco S.B., Charara A. et al. Electrophysiological interactions between striatal glutamatergic and dopaminergic systems. Ann N Y Acad Sci 1003:53, 2003.

Williams S.R., Stuart G.J. Role of dendritic synapse location in the control of action potential output. Trends Neurosci 26:147, 2003.

Zucker R.S., Regehr W.G. Short-term synaptic plasticity. Annu Rev Physiol 64:355, 2002.

Сенсорные рецепторы, нервные контуры для обработки информации

Вход в нервную систему обеспечивают сенсорные рецепторы, воспринимающие различные сенсорные стимулы, например прикосновение, звук, свет, боль, холод и тепло. Цель этой главы — обсуждение основных механизмов, с помощью которых рецепторы преобразуют сенсорные стимулы в нервные сигналы, передаваемые затем в центральную нервную систему, где они подвергаются обработке.

Типы сенсорных рецепторов и раздражители, которые они воспринимают

В табл. 46–1 представлен список и классификация большинства сенсорных рецепторов тела. Согласно этой таблице, выделяют пять основных типов сенсорных рецепторов: (1) *механорецепторы*, реагирующие на механическое сжатие или растяжение самого рецептора или смежных с ним тканей; (2) *терморецепторы*, воспринимающие изменения температуры: одни из них реагируют на холод, другие — на тепло; (3) *ноцицепторы* (болевые рецепторы), реагирующие на повреждение ткани независимо от природы повреждения (физической или химической); (4) *электромагнитные рецепторы*, воспринимающие свет на сетчатке глаза; (5) *хеморецепторы*, которые обнаруживают вкус во рту, запах в носу, уровень кислорода в артериальной крови, осмоляльность жидкостей тела, концентрацию углекислого газа и, возможно, другие химические факторы нашего тела.

В этой главе мы обсудим функцию нескольких типов рецепторов, прежде всего периферических механорецепторов, для иллюстрации некоторых общих принципов работы рецепторов. Другие рецепторы обсуждаются в главах, посвященных соответствующим сенсорным системам, в составе которых они функционируют. На рис. 46–1 показаны некоторые механорецепторы, расположенные в коже или глубоких тканях тела.

Специфическая чувствительность рецепторов

Прежде всего, необходимо ответить на вопрос, почему разные типы сенсорных рецепторов реагируют на различные типы раздражителей? Ответом на этот вопрос является специфическая чувствительность рецепторов. Это значит, что каждый тип рецептора высокочувствителен к определенному типу стимула, для восприятия которого он предназначен, и практически нечувствителен к другим типам сенсорных стимулов. Так, палочки и колбочки глаза высокочувствительны к свету, но почти совсем не реагируют на нормальные диапазоны изменений температуры, давления на глазные яблоки или химических показателей крови. Осморецепторы супраоптических ядер гипоталамуса об-

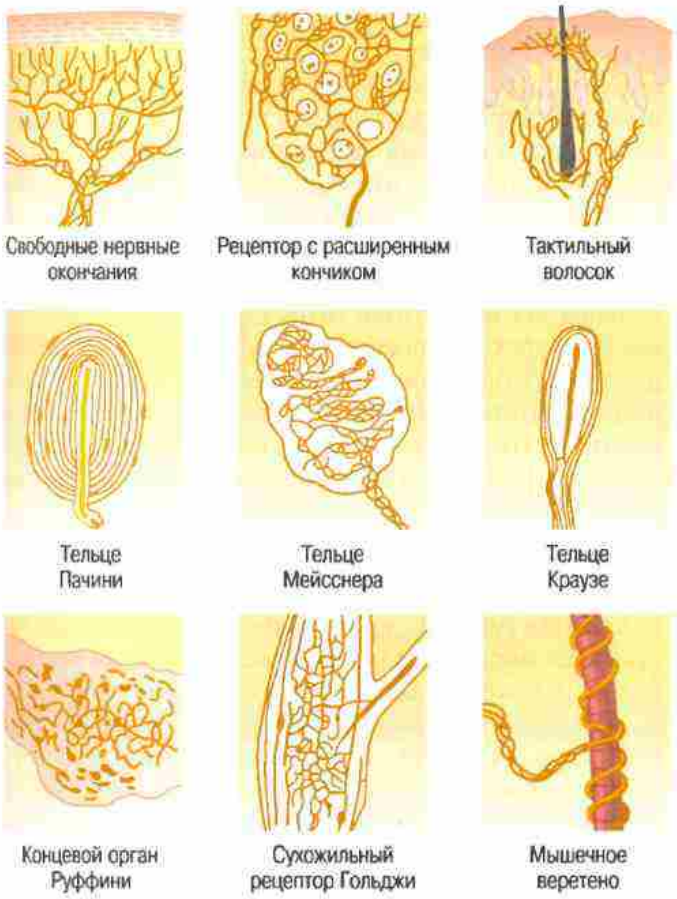


Рис. 46–1

Некоторые типы соматических рецепторов

Табл. 46–1

Классификация сенсорных рецепторов

I. Механорецепторы
- Тактильная чувствительность кожи (эпидермис и дерма)
  - Свободные нервные окончания
  - Рецепторы с расширенным кончиком
    - диски Меркеля
    - плюс несколько других вариантов
  - Рецепторы в виде букета или веточки
  - Рецепторы Руффини
  - Инкапсулированные окончания
    - тельца Мейсснера
    - тельца Краузе
  - Волосяные рецепторы
- Чувствительность глубоких тканей
  - Свободные нервные окончания
  - Рецепторы с расширенным кончиком
  - Рецепторы в виде букета или веточки
    - рецепторы Руффини
  - Инкапсулированные рецепторы
    - тельца Пачини
    - плюс несколько других вариантов
  - Мышечные рецепторы
    - мышечные веретена
    - сухожильные рецепторы Гольджи
- Слух
  - Слуховые рецепторы улитки
- Равновесие
  - Вестибулярные рецепторы
- Артериальное давление
  - Барорецепторы каротидных синусов и аорты

II. Терморецепторы
- Холод
  - Холодовые рецепторы
- Тепло
  - Тепловые рецепторы

III. Ноцицепторы
- Боль
  - Свободные нервные окончания

IV. Электромагнитные рецепторы
- Зрение
  - Палочки
  - Колбочки

V. Хеморецепторы
- Вкус
  - Рецепторы вкусовых почек
- Запах
  - Рецепторы обонятельного эпителия
- Кислород артериальной крови
  - Рецепторы аортальных и каротидных телец
- Осмоляльность
  - Нейроны в супраоптических ядрах или около них
- CO_2 крови
  - Рецепторы у поверхности продолговатого мозга и в аортальных и каротидных тельцах
- Глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты в крови
  - Рецепторы гипоталамуса

наруживают самые незначительные изменения осмоляльности внеклеточных жидкостей тела, но пока неизвестны случаи их реакции на звук. Наконец, рецепторы боли в коже почти никогда не стимулируются обычным прикосновением к коже или давлением на нее, но реагируют очень активно в тот момент, когда осязательные стимулы становятся достаточно сильными, чтобы повредить ткани.

Модальность ощущения. Принцип меченой линии

Отличительную особенность каждого из переживаемых нами ощущений (боль, прикосновение, свет, звук и т.д.) называют *модальностью* ощущения. Однако, хотя модальности ощущений различны, нервные волокна передают только импульсы. Справедлив вопрос: как возбуждение разных нервных волокон ведет к развитию ощущений различной модальности?

Ответ заключается в том, что каждый чувствительный тракт заканчивается в определенном участке центральной нервной системы, и тип ощущения, испытываемого при стимуляции нервного волокна, определяется тем участком нервной системы, к которому от него придет возбуждение. Например, если раздражается болевое волокно, человек чувствует боль независимо от того, стимул какого типа возбуждает волокно. Это может быть электрическое раздражение самого волокна, его перегревание, раздавливание или стимуляция болевого рецептора при повреждении тканевых клеток. Во всех этих случаях человек почувствует боль. Аналогично, если тактильное волокно стимулируется электрическим раздражением тактильного рецепто-

ра или любым другим способом, человек чувствует прикосновение, поскольку по тактильным волокнам информация достигает определенных чувствительных областей головного мозга. Точно так же волокна от сетчатки глаза заканчиваются в зрительных областях мозга, слуховые пути от уха заканчиваются в слуховых областях, а температурные пути оканчиваются в температурных областях.

Таким образом, специфичность нервных путей способствует развитию ощущений только одной модальности. Эту особенность называют *принципом меченой линии.*

Преобразование сенсорных стимулов в нервные импульсы

Местные электрические токи в нервных окончаниях. Рецепторный потенциал

Все сенсорные рецепторы имеют одну общую особенность. Независимо от типа стимула, возбуждающего рецептор, непосредственным результатом действия стимула является изменение мембранного потенциала рецептора. Это изменение потенциала называют *рецепторным потенциалом.*

Механизмы развития рецепторных потенциалов. В разных рецепторах развитие рецепторного потенциала может быть вызвано одним из нескольких способов: (1) механической деформацией рецептора, ведущей к растяжению его мембраны и открытию ионных каналов; (2) действием химического вещества на мембрану, в результате также открываются ионные каналы; (3) изменением температуры в области мембраны рецептора, что меняет ее проницаемость; (4) влиянием электромагнитного излучения, например действием света на рецепторы сетчатки глаза, прямо или косвенно изменяющим свойства ионных каналов рецепторной мембраны. В дальнейшем будет показано, что эти четыре способа возбуждения рецепторов в целом охватывают все известные типы сенсорных рецепторов. Во всех случаях основной причиной изменения мембранного потенциала является изменение проницаемости мембраны рецептора для ионов, которые в результате более или менее легко диффундируют через мембрану, изменяя *трансмембранный потенциал.*

Максимальная амплитуда рецепторного потенциала. Для большинства сенсорных рецепторов максимальная амплитуда их рецепторных потенциалов составляет около 100 мВ, но такого уровня рецепторный потенциал достигает только при чрезвычайной интенсивности сенсорного стимула. Известно, что эта же величина мембранного потенциала регистрируется при развитии потенциала действия и соответствует состоянию максимальной проницаемости мембраны для ионов Na^+.

Отношение между рецепторным потенциалом и потенциалами действия. Как показано на рис. 46–2, когда амплитуда рецепторного потенциала поднимается выше *порога* возбуждения нервного волокна, связанного с рецептором, в волокне возникают потенциалы действия. При этом чем выше рецепторный потенциал порогового уровня, тем выше *частота потенциалов действия.*

Рецепторный потенциал тельца Пачини – пример рецепторной функции

Здесь следует вспомнить анатомическую структуру тельца Пачини, показанного на рис. 46–1.

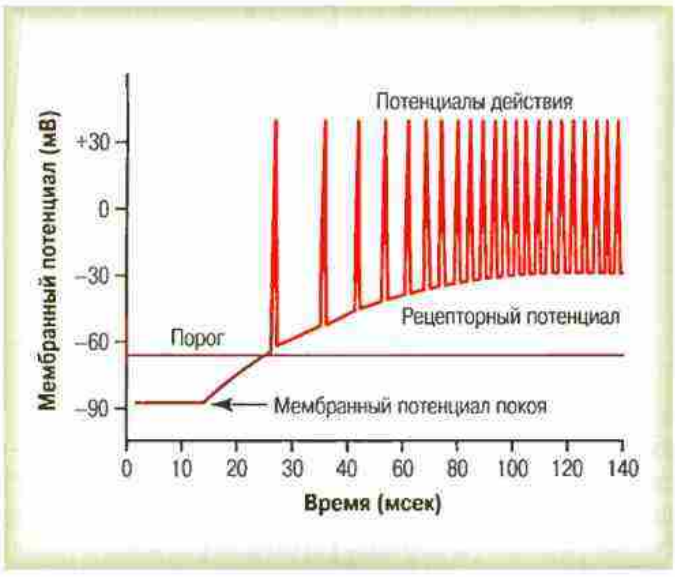


Рис. 46–2

Типичные отношения между амплитудой рецепторного потенциала и частотой потенциалов действия при повышении уровня рецепторного потенциала выше порогового

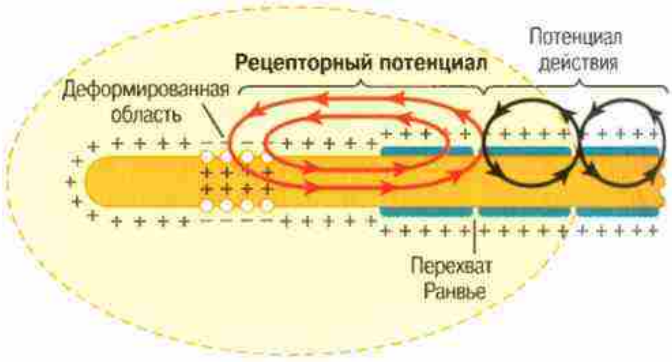


Рис. 46–3

Возбуждение чувствительного нервного волокна при развитии рецепторного потенциала в тельце Пачини [Loëwenstein W.R. Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510, 1961; с измен.]

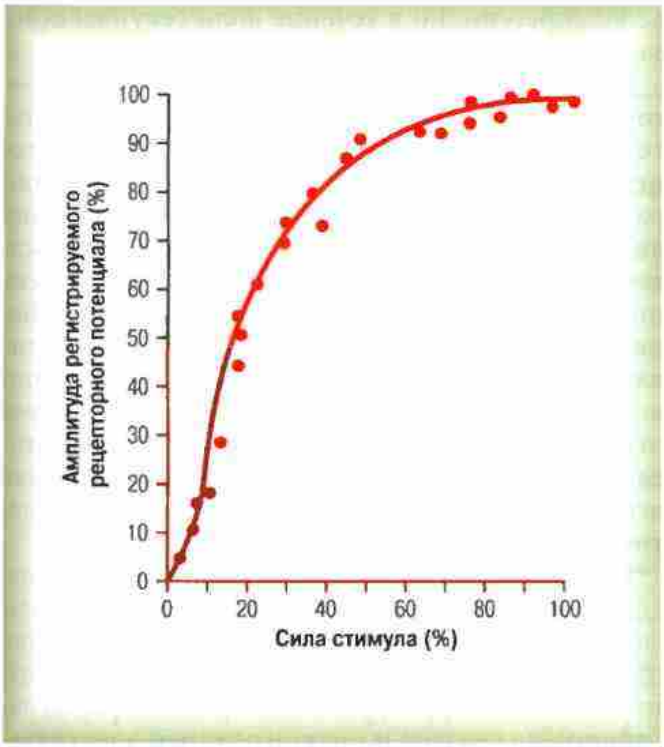


Рис. 46–4

Отношение между амплитудой рецепторного потенциала и силой механического стимула, приложенного к тельцу Пачини [Loëwenstein W.R. Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510, 1961]

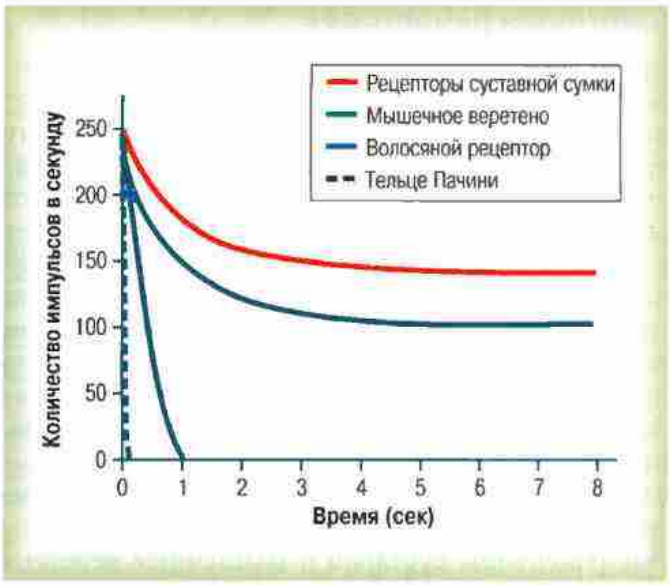


Рис. 46–5

Адаптация разных типов рецепторов; показана быстрая адаптация одних рецепторов и медленная адаптация других

Видно, что тельце имеет центральное нервное волокно, проходящее через его сердцевину. Волокно окружено капсулой, состоящей из многочисленных концентрических слоев, поэтому давление в любой точке с внешней стороны тельца растягивает или каким-либо другим образом деформирует центральное волокно.

На рис. 46–3 показано центральное волокно тельца Пачини после удаления всех слоев капсулы, кроме одного. Концевая часть центрального волокна, расположенная внутри капсулы, не покрыта миелином, но непосредственно перед выходом из капсулы волокно становится миелинизированным (миелиновая оболочка показана синим), и таким оно входит в состав периферического чувствительного нерва.

На рисунке также показан механизм развития рецепторного потенциала в тельце Пачини. Обратите внимание на небольшую область концевой части волокна, деформированную давлением на тельце. В ответ на деформацию в мембране открылись ионные каналы, через которые положительно заряженные ионы Na^+ диффундируют внутрь волокна. Это сдвигает мембранный потенциал волокна в положительную сторону, что и является *рецепторным потенциалом*. Его развитие, в свою очередь, вызывает появление *локального кругового тока*, распространяющегося вдоль нервного волокна (на рисунке ток обозначен стрелками). Когда этот местный ток деполяризует мембрану волокна в области первого перехвата Ранвье, расположенного внутри капсулы тельца Пачини, генерируются типичные потенциалы действия, которые проводятся вдоль нервного волокна к центральной нервной системе.

Отношение между интенсивностью стимула и рецепторным потенциалом. На рис. 46–4 показано изменение амплитуды рецепторного потенциала, которое отмечается в условиях эксперимента при постепенном усилении механического давления (увеличения силы стимула) в области сердцевины тельца Пачини. Видно, что сначала амплитуда быстро возрастает, но постепенно, по мере нарастания силы стимула, прирост рецепторного потенциала замедляется.

В свою очередь, почти пропорционально увеличению амплитуды рецепторного потенциала возрастает *частота потенциалов действия*, передаваемых от сенсорных рецепторов. Сопоставив эту закономерность с данными, представленными на рис. 46–4, можно понять, что при очень интенсивном раздражении рецептора прирост частоты потенциалов действия постепенно снижается. Это чрезвычайно важный принцип, применимый почти ко всем сенсорным рецепторам. Он позволяет рецептору быть чувствительным к очень слабому сенсорному раздражению и все же не достигать максимальной активности до тех пор, пока сенсорное раздражение не станет чрезмерным. Благодаря этому свойству диапазон реакции рецептора исключительно велик: от очень слабой активности до очень интенсивной.

Адаптация рецепторов

Другой особенностью всех сенсорных рецепторов является их способность частично или полностью *адаптироваться* к любому постоянному стимулу после некоторого периода его действия. Так, при использовании постоянного сенсорного стимула рецептор сначала реагирует высокой частотой импульсации в чувствительном нерве, затем частота импульсов постепенно снижается вплоть до очень низкой частоты или генерация потенциалов действия полностью прекращается. На рис. 46–5 продемонстрирована типичная адаптация некоторых рецепторов. Видно, что тельце Пачини адаптируется чрезвычайно быстро, волосяные рецепторы — приблизительно в течение секунды, тогда как некоторые рецепторы суставов и мышечные веретена адаптируются медленно.

Кроме того, некоторые сенсорные рецепторы адаптируются в гораздо большей степени, чем другие. Например, тельца Пачини адаптируются вплоть до полного прекращения реакции в пределах нескольких сотых долей секунды, а рецепторы в основании волос полностью адаптируются в течение секунды или более. Все другие *механорецепторы* также адаптируются, вероятно, практически полностью, но некоторым для этого требуются часы или дни, поэтому их называют *неадаптирующимися рецепторами.* Самый длительный период для полной адаптации механорецептора (из измеренных) составляет примерно 2 сут, что является характерным временем адаптации многих барорецепторов сонной артерии и аорты. Наоборот, некоторые из немеханорецепторов, например хеморецепторы и болевые рецепторы, вероятно, никогда не адаптируются полностью.

Механизмы адаптации рецепторов. Механизм адаптации, как и развитие рецепторного потенциала, является индивидуальной особенностью каждого типа рецептора. Например, палочки и колбочки в глазу адаптируются путем изменения концентрации их светочувствительных пигментов (см. главу 50).

Среди механорецепторов наиболее детально изученным рецептором является тельце Пачини. В этом рецепторе адаптация осуществляется двумя способами. Во-первых, тельце Пачини — вязкоупругая структура, поэтому когда внезапно к одной стороне тельца прикладывается деформирующая сила, она сразу же передается вязким компонентам тельца к той же стороне центрального нервного волокна, вызывая развитие рецепторного потенциала. Однако в течение нескольких сотых долей секунды жидкость внутри тельца перераспределяется так, что рецепторный потенциал больше не развивается. Таким образом, рецепторный потенциал появляется в начале компрессии, но в течение доли секунды исчезает, даже если компрессия продолжается.

Второй механизм адаптации тельца Пачини — гораздо более медленный. Он является результатом так называемой *аккомодации* и развивается непосредственно в нервном волокне. Таким образом, если по какой-либо причине деформация волокна внутри капсулы будет продолжаться, сама концевая часть нервного волокна постепенно становится аккомодированной к стимулу. Вероятно, это связано с прогрессирующей инактивацией натриевых каналов в мембране нервного волокна. Это значит, что ток ионов Na^+ через эти каналы заставляет их постепенно закрываться. Данный эффект, вероятно, характерен для всех или большинства натриевых каналов клеточных мембран (см. главу 5).

По-видимому, эти два основные механизма адаптации применимы также к другим типам механорецепторов. Таким образом, адаптация отчасти является результатом перестроек, возникающих в структуре самого рецептора, но частично она связана и с аккомодацией электрического типа в концевой части нервного волокна.

Медленно адаптирующиеся рецепторы воспринимают силу постоянно действующего стимула. Тонические рецепторы. Медленно адаптирующиеся рецепторы продолжают передавать импульсы к мозгу на протяжении всего периода времени, пока действует стимул (или, по крайней мере, в течение многих минут или часов). Следовательно, они постоянно информируют мозг о положении тела и его связи с окружающей средой. Например, импульсы от мышечных веретен и сухожильных рецепторов Гольджи позволяют нервной системе в любой момент знать о том, как сокращаются мышцы и какова нагрузка на их сухожилия.

К другим медленноадаптирующимся рецепторам относят: (1) рецепторы макул в вестибулярном аппарате; (2) болевые рецепторы; (3) артериальные барорецепторы; (4) хеморецепторы каротидных и аортальных телец.

Поскольку медленноадаптирующиеся рецепторы могут передавать информацию в течение многих часов, их называют *тоническими* рецепторами.

Быстроадаптирующиеся рецепторы реагируют на изменение силы стимула. Скоростные рецепторы, динамические рецепторы или фазные рецепторы. Быстроадаптирующиеся рецепторы не могут использоваться для передачи непрерывного сигнала, потому что они активируются только при изменении силы стимула. Но *если изменение действительно имеет место,* они реагируют очень сильно. В связи с этим такие рецепторы называют *скоростными, динамическими* или *фазными* рецепторами. Так, в случае телец Пачини внезапное давление, приложенное к ткани, возбуждает этот рецептор в

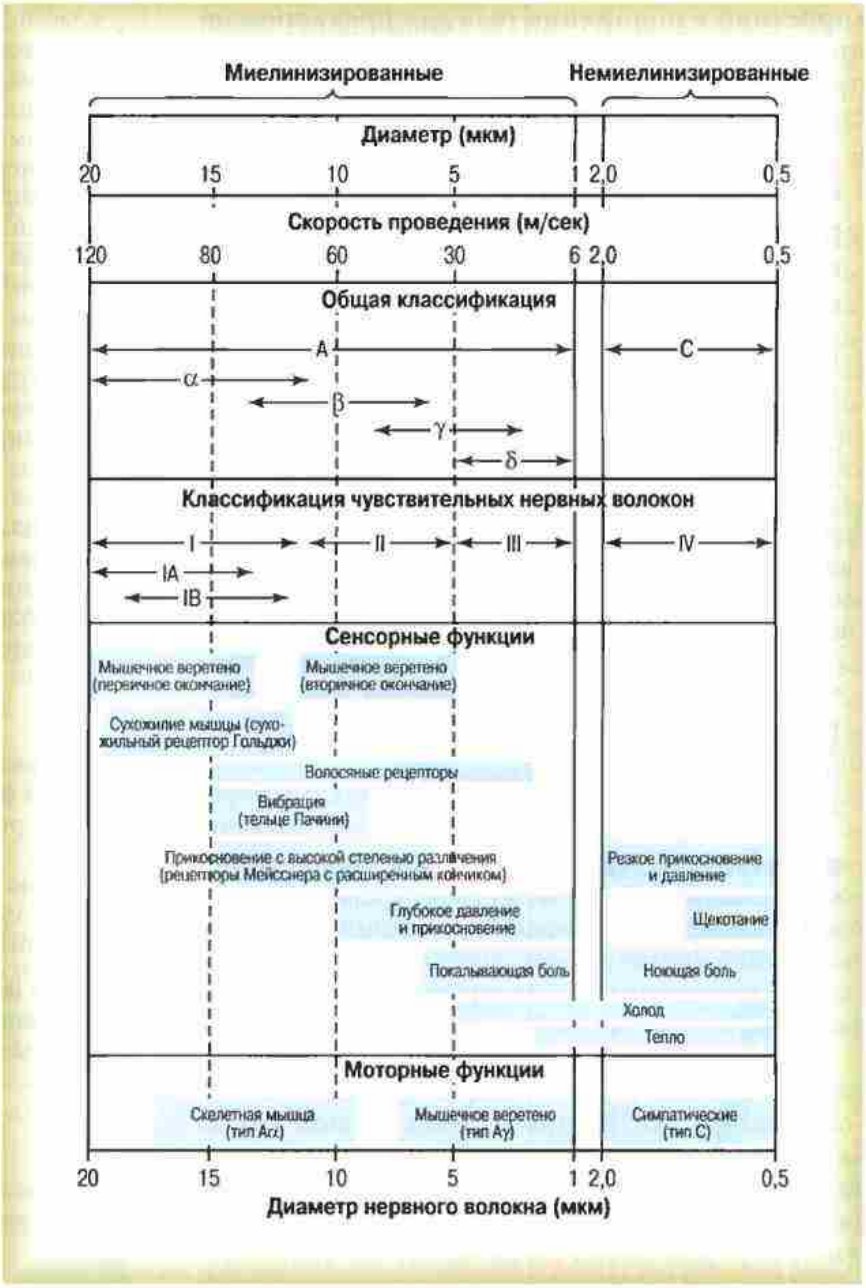


Рис. 46–6

Физиологическая классификация и функции нервных волокон

течение нескольких миллисекунд, а затем возбуждение прекращается, несмотря на то, что давление продолжается. Но позднее, в момент прекращения давления, рецептор снова сигналит. Другими словами, такой рецептор, как тельце Пачини, чрезвычайно важен для оповещения нервной системы о быстрых деформациях ткани, но он бесполезен для передачи информации о текущем стабильном состоянии организма.

Важность скоростных рецепторов. Их прогнозирующая функция. Если известно, с какой скоростью происходит изменение состояния организма, можно предсказать, каково будет это состояние через несколько секунд или даже минут. Например, когда человек бежит по кругу, рецепторы полукружных каналов вестибулярного аппарата определяют начальную скорость поворота головы. Используя эту информацию, соответствующий нервный аппарат человека может предсказать, как сильно человек повернется в течение следующих 2 сек, и *заблаговременно* отрегулировать движение ног, чтобы не было потери равновесия. Аналогично, рецепторы, расположенные в суставах или рядом с ними, помогают определять скорость движений разных частей тела. Например, когда человек бежит, информация от скоростных суставных рецепторов позволяет нервной системе предсказывать, где будут ноги в каждый определенный момент следующей секунды. Следовательно, из двигательных центров могут быть переданы соответствующие сигналы к мышцам ног с целью внесения необходимых упреждающих

коррекций в положение тела для предупреждения падения человека. Потеря этой прогнозирующей функции лишает человека возможности бегать.

Нервные волокна, передающие различные типы сигналов, и их физиологическая классификация

Некоторые сигналы должны передаваться к центральной нервной системе или от нее чрезвычайно быстро, иначе информация будет бесполезной. Примером этого являются сенсорные сигналы, информирующие мозг о положении ног в любую долю секунды во время бега. С другой стороны, другие типы сенсорной информации, например сигнализация о длительной, ноющей боли, не нуждаются в быстрой передаче. В таких случаях для передачи сигналов достаточны медленнопроводящие волокна. Как показано на рис. 46–6, размеры всех нервных волокон укладываются в диапазон от 0,5 до 20 мкм в диаметре, причем чем больше диаметр, тем больше скорость проведения. Диапазон скоростей проведения — между 0,5 и 120 м/сек.

Общая классификация нервных волокон. На рис. 46–6 представлены общая и сенсорная классификации разных типов нервных волокон. В общей классификации волокна разделены на типы А и С, а волокна типа А далее подразделяют на подтипы α, β, γ и δ.

К волокнам типа А относят толстые и среднего размера *миелинизированные* волокна спинальных нервов. Волокна типа С — тонкие *немиелинизированные* медленнопроводящие нервные волокна. К ним относятся более половины сенсорных волокон в большинстве периферических нервов, а также все постганглионарные вегетативные волокна.

На рис. 46–6 указаны также размеры, скорости проведения и функции различных типов нервных волокон. Видно, что некоторые толстые миелинизированные волокна могут передавать импульсы со скоростью до 120 м/сек, т.е. по таким волокнам импульс за 1 сек преодолевает расстояние, длина которого больше длины футбольного поля. Наоборот, самые тонкие волокна передают импульсы очень медленно, со скоростью до 0,5 м/сек. Такая скорость предполагает, что для проведения по ним импульсов от большого пальца ноги до спинного мозга требуется примерно 2 сек.

Альтернативная классификация, используемая в сенсорной физиологии. Существуют определенные методы регистрации, позволяющие разделить волокна типа Aα на две подгруппы. Однако с помощью этих методов трудно различить волокна Aβ и Aγ, поэтому в сенсорной физиологии часто используют следующую классификацию.

Группа IA

Волокна от аннулоспиральных окончаний мышечных веретен (в среднем около 17 мкм в диаметре; это волокна типа Aα в общей классификации).

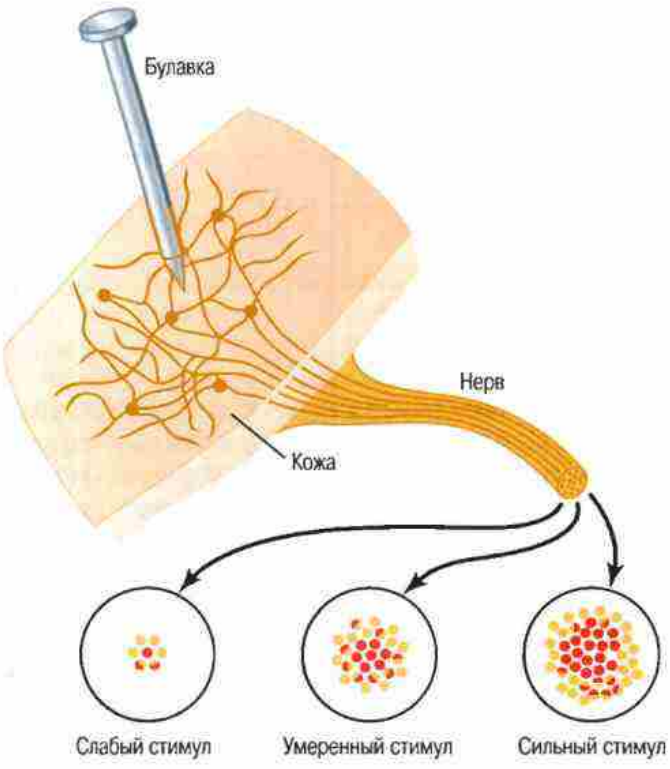


Рис. 46–7

Особенности возбуждения болевых волокон в нерве, отходящем от области кожи, уколотой булавкой. Это пример пространственной суммации

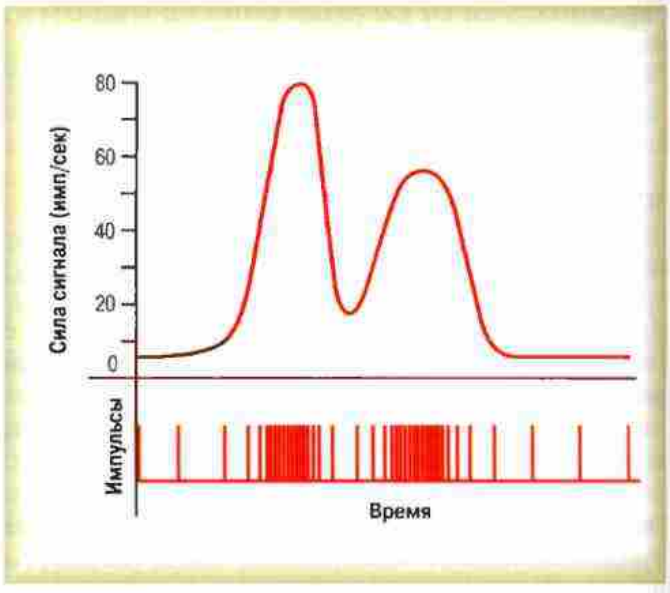


Рис. 46–8

Передача информации о силе сигнала путем изменения частоты импульсов. Показана сила сигнала (вверху) и одиночные нервные импульсы (внизу). Это пример временной суммации

Группа IB
Волокна от сухожильных рецепторов Гольджи (в среднем около 16 мкм в диаметре; это также волокна типа Aα).

Группа II
Волокна от большинства различных кожных осязательных рецепторов и от мышечных веретен (в среднем около 8 мкм в диаметре; это волокна типа Aβ и Aγ в общей классификации).

Группа III
Волокна, несущие информацию, связанную с ощущениями температуры, грубых прикосновений и покалывающей боли (их диаметр в среднем около 3 мкм; в общей классификации относят к волокнам типа Aδ).

Группа IV
Немиелинизированные волокна, несущие информацию, связанную с ощущениями боли, зуда, температуры и грубых прикосновений (0,5–2 мкм в диаметре; волокна типа C в общей классификации).

Передача сигналов разной интенсивности в нервных трактах. Пространственная и временна́я суммация

Одной из важных характеристик любого сигнала является его сила, например интенсивность боли. Информация о силе сигнала может передаваться путем увеличения числа возбужденных волокон или частоты потенциалов действия в каждом волокне. Эти два механизма называют, соответственно, пространственной и временно́й суммацией.

Пространственная суммация. На рис. 46–7 показано явление *пространственной суммации*, в результате которой увеличение силы сигнала передается путем вовлечения в его передачу все большего числа сенсорных волокон. На рисунке показан кусочек кожи, иннервированный большим количеством болевых волокон. Каждое из них разветвляется, образуя сотни мельчайших *свободных нервных окончаний*, являющихся болевыми рецепторами. Совокупность таких рецепторов, сформированная одним болевым волокном, часто охватывает область кожи размером до 5 см в диаметре. Эту область называют *рецепторным полем* данного волокна. Количество окончаний в центре поля велико, но уменьшается к периферии. Согласно рисунку, разветвления разных болевых волокон частично перекрываются в пространстве, поэтому булавочный укол кожи обычно одновременно стимулирует окончания многих волокон. Поскольку число свободных окончаний отдельного болевого волокна в середине его рецепторного поля намного больше, чем на периферии, булавочный укол в центре поля стимулирует это волокно в гораздо большей степени, чем такой же укол на периферии.

В нижней части рис. 46–7 представлены три схемы поперечного сечения пучка нервных волокон, иннервирующих участок кожи. Слева показан эффект слабого стимула, который сильно стимулирует только одно волокно в середине пучка (полностью окрашено красным), тогда как несколько смежных волокон стимулируются слабо (наполовину окрашены красным). Другие две схемы поперечного сечения нерва демонстрируют эффекты умеренного и сильного стимулов, которые проявляются прогрессивным увеличением числа стимулируемых волокон. Таким образом, более сильные сигналы вовлекают в процесс передачи информации все

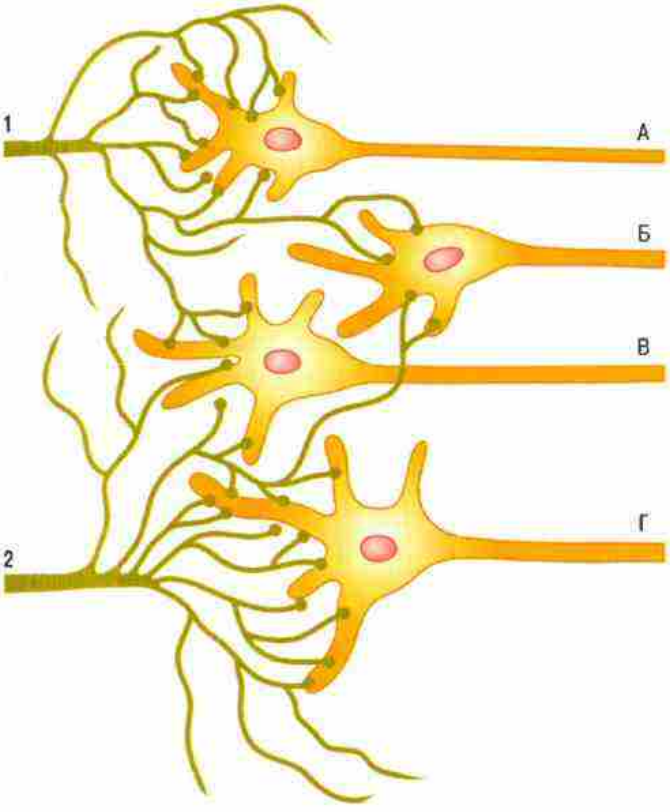


Рис. 46–9
Основная организация нервного пула

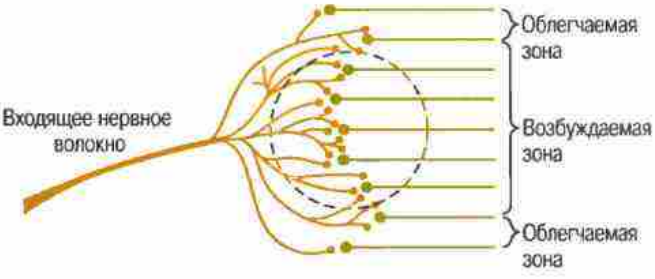


Рис. 46–10
Возбуждаемая и облегчаемая зоны нервного пула

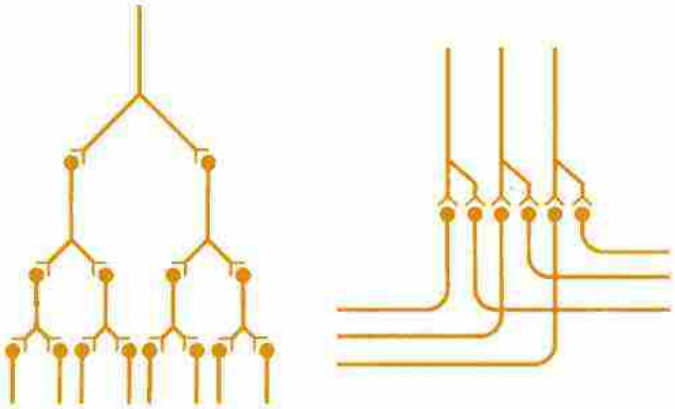


Рис. 46–11

Дивергенция в нервных путях. **А.** Дивергенция в пределах единичного тракта, способствующая расширению зоны действия сигнала. **Б.** Дивергенция, формирующая несколько трактов, что обеспечивает возможность передачи сигнала к различным областям

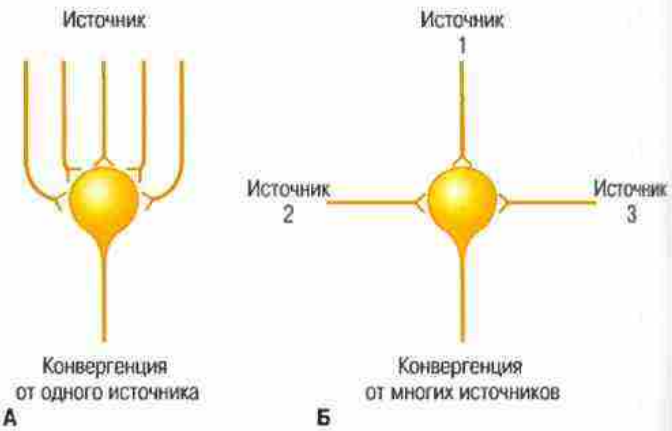


Рис. 46–12

Конвергенция многих нервных волокон на одном нейроне. **А.** Множественные входы от одного источника. **Б.** Входы от многих источников.

большее количество волокон. Этот процесс называют *пространственной суммацией.*

Временна́я суммация. Вторым способом передачи сигналов возрастающей силы является увеличение *частоты* нервных импульсов в каждом волокне, которое называют *временно́й суммацией.* На рис. 46–8 показан пример временно́й суммации, причем в верхней части рисунка представлена меняющаяся сила сигнала, в нижней части — фактическая импульсная активность нервного волокна.

Передача и обработка сигналов в нервных пулах

Центральная нервная система включает от тысяч до миллионов нервных пулов (групп нейронов). Некоторые из них содержат немного нейронов, в то время как в составе других пулов их громадное количество. Например, всю кору большого мозга можно представить как один большой пул нейронов. К другим нервным пулам относят разные базальные ганглии и специфические ядра таламуса, мозжечка, среднего мозга, моста и продолговатого мозга. Кроме того, все серое вещество задних рогов спинного мозга можно рассматривать как один длинный пул нейронов.

Каждый пул нейронов имеет собственную особую организацию, которая определяет уникальный для него способ обработки сигналов, позволяя всей совокупности пулов выполнять множество функций нервной системы. Но несмотря на функциональные различия, пулы имеют много общих принципов функционирования, которые приведены далее.

Передача сигналов через нервные пулы

Организация нейронов для передачи сигналов. На рис. 46–9 схематически представлены несколько нейронов нервного пула с их входом (слева) и выходом (справа). Каждое входящее в пул волокно делится на сотни и тысячи терминалей, формирующих синаптические связи с дендритами или телами нервных клеток пула. Дендриты также ветвятся и распространяются на сотни и тысячи микрометров в области пула.

Совокупность нейронов пула, иннервируемых входящим в него одиночным нервным волокном, называют *полем влияния* (*распределения*) этого волокна. На рис. 46–9 видно, что наибольшее число терминалей каждого входящего волокна лежит на ближайшем нейроне его поля, а на более отдаленных нейронах количество терминалей постепенно снижается.

Пороговые и подпороговые стимулы. Возбуждение или облегчение. Следует учесть, что, согласно данным о функции синапсов, представленным в главе 45, стимуляция отдельной возбуждающей пресинаптической терминали почти никогда не вызывает потенциалов действия в постсинаптическом нейроне. Для возбуждения нейрона нужно, чтобы большое число терминалей входа возбудились почти одновременно или многочисленные последовательные потенциалы действия пришли к нейрону по каждой терминали. Предположим, что для возбуждения любого из нейронов, представленных на рис. 46–9, почти одновременно должны возбудиться шесть терминалей. Подсчитав количество терминалей одиночного входящего волокна на каждом из нейронов, видим, что *волокно входа 1* имеет более чем достаточное количество терминалей для возбуждения *нейрона А.* В этом случае говорят, что стимул от

Рис. 46–13

Тормозной контур. Нейрон 2 – тормозящий нейрон

входа 1 к этому нейрону является *возбуждающим*; его также называют *сверхпороговым стимулом*, потому что он деполяризует мембрану постсинаптического нейрона до уровня, выше необходимого для возбуждения порога.

Волокно входа 1 также имеет терминали на *нейронах Б* и *В*, но их недостаточно для возбуждения этих нейронов. Однако стимуляция этих терминалей ведет к повышению возбудимости нейронов Б и В, т.е. возрастает вероятность их возбуждения сигналами, поступающими к ним по другим нервным входам. В связи с этим говорят, что стимулы от *входа 1* для нейронов Б и В являются *подпороговыми*, а сами нейроны в этом случае называют *облегченными*.

Аналогично стимул от *входа 2* для *нейрона Г* является сверхпороговым, а для *нейронов Б* и *В* его стимулы подпороговые, но облегчающие.

На рис. 46–9 представлена весьма сжатая версия нервного пула, поскольку каждое входящее нервное волокно обычно посылает огромное количество разветвляющихся терминалей к сотням и тысячам нейронов в поле его распределения, как показано на рис. 46–10. В центральной части поля, обозначенной на рисунке пунктиром, все нейроны стимулируются входящим волокном. Эту часть нервного пула называют *зоной разряда* входящего волокна, а также *возбуждаемой*, или *пороговой*, *зоной*. Для нейронов за пределами этой зоны влияние данного волокна является облегчающим, но не возбуждающим, и поэтому эту часть поля волокна называют *облегчаемой*, или *подпороговой*, *зоной*.

Торможение нервного пула. Следует также помнить, что некоторые из входящих волокон не возбуждают, а тормозят нейроны. Это действие противоположно облегчению, и всю область, охваченную тормозными ветвями, называют *тормозной зоной*. Степень торможения в центре этой зоны сильно выражена из-за большого количества терминалей в центре; степень торможения постепенно снижается по направлению к краям зоны.

Дивергенция сигналов, проходящих через нервные пулы

Часто стимулы, поступающие к нервному пулу по одному волокну, возбуждают гораздо большее число нервных волокон, покидающих пул.

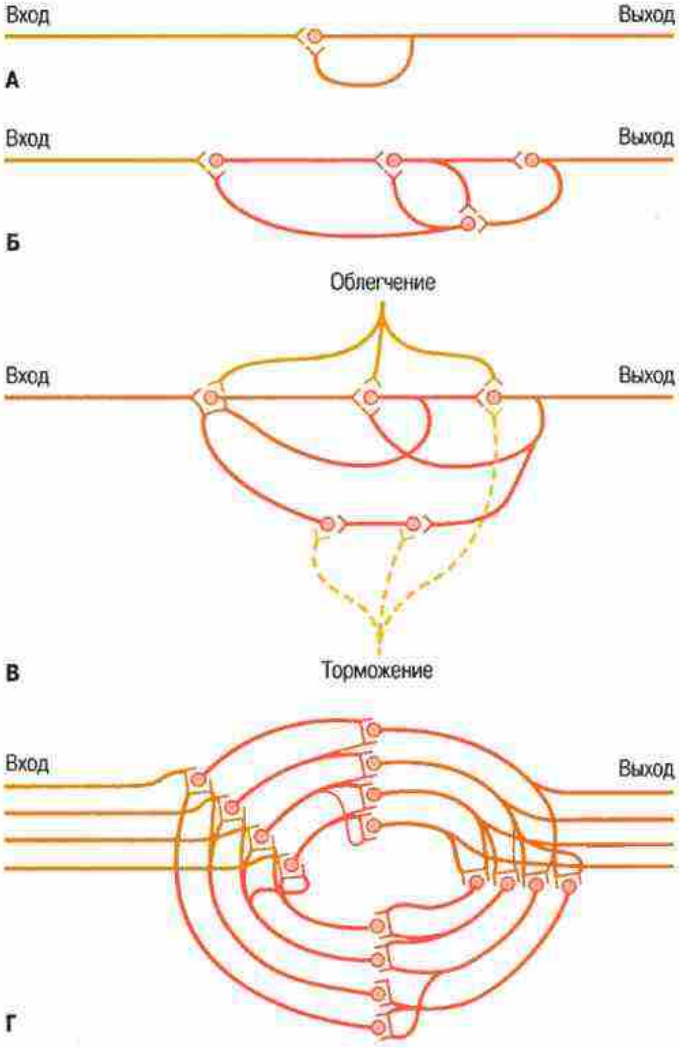


Рис. 46–14

Реверберирующие контуры разной сложности

Этот феномен называют *дивергенцией*. Существуют два основных типа дивергенции, функциональная роль которых различна.

На рис. 46–11А показан *расходящийся тип* дивергенции, при котором происходит распространение действия входящего сигнала на все большее количество нейронов по мере того, как сигнал проходит через последовательный ряд нейронов. Такой тип дивергенции характерен для кортикоспинального тракта, управляющего скелетными мышцами. При этом одна большая пирамидная клетка в двигательной области коры большого мозга при чрезвычайно облегченных условиях способна возбудить до 10000 мышечных волокон.

Второй тип дивергенции, показанный на рис. 46–11Б, приводит к расхождению нервных путей с *образованием многочисленных трактов*. В данном случае сигнал передается в двух направлениях от пула. Например, информация, передаваемая в восходящем направлении по задним столбам спинного мозга, в нижней части голов-

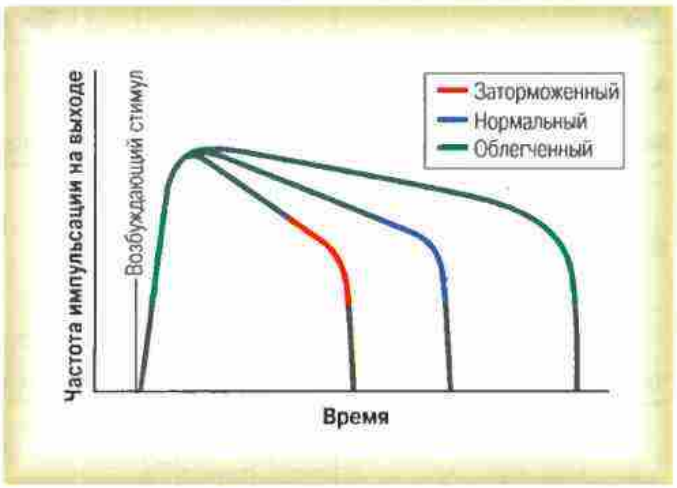


Рис. 46–15

Типичные изменения импульсной активности на выходе реверберирующего контура после его возбуждения одиночным стимулом. Показаны эффекты облегчения и торможения контура

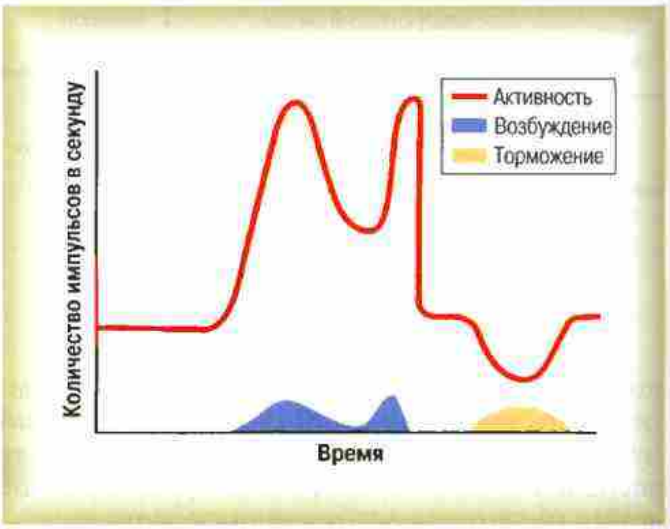


Рис. 46–16

Непрерывная активность реверберирующего контура или пула спонтанно активных нейронов. Показаны эффекты возбуждающего и тормозящего внешних сигналов

ного мозга направляется двумя разными путями: (1) в мозжечок; (2) через нижние области головного мозга к таламусу и коре большого мозга. Аналогично в таламусе почти вся сенсорная информация передается одновременно в еще более глубокие структуры самого таламуса и различные области коры большого мозга.

Конвергенция сигналов

Конвергенция означает объединение сигналов множественных входов на одном нейроне. На рис. 46–12А схематически изображена *конвергенция сигналов*, исходящих *из одного источника*. Это значит, что на одном нейроне заканчиваются многочисленные терминали нервных волокон одиночного тракта. Этот тип конвергенции важен, поскольку нейроны почти никогда не возбуждаются потенциалом действия одной входящей терминали. Но потенциалы действия многих терминалей, конвергирующих на нейроне, обеспечивают достаточную пространственную суммацию, чтобы сдвинуть мембранный потенциал нейрона до порогового уровня, необходимого для его возбуждения.

Возможна также *конвергенция сигналов* (возбуждающих или тормозящих), исходящих *из многих источников*, как показано на рис. 46–12Б. Например, на вставочных нейронах спинного мозга конвергируют сигналы от: (1) периферических нервных волокон, входящих в спинной мозг; (2) проприоспинальных волокон, идущих от одного сегмента спинного мозга к другому; (3) кортикоспинальных волокон из коры большого мозга; (4) нескольких других длинных нисходящих путей из головного в спинной мозг. Затем сигналы от вставочных нейронов сходятся на мотонейронах спинного мозга, непосредственно управляющих функцией скелетных мышц.

Такая конвергенция позволяет осуществлять *суммацию* информации из различных источников, а ответная реакция нейрона является результатом интеграции всей этой информации. Конвергенция — один из важных способов, с помощью которых центральная нервная система коррелирует, интегрирует и сортирует различные типы информации.

Нервный контур с возбуждающими и тормозными сигналами на выходе

Иногда в ответ на сигнал, входящий в нервный пул, на выходе одновременно появляются возбуждающий сигнал, идущий в одном направлении, и тормозной сигнал, направляющийся по другому пути. Например, когда в спинном мозге одна группа нейронов посылает возбуждающий сигнал для движения ноги вперед, через другую группу нейронов передается сигнал, тормозящий мышцы, двигающие эту ногу назад, чтобы они не мешали движению вперед. Этот тип контура, называемый *контуром с реципрокным торможением*, характерен для всех нервных центров, управляющих мышцами-антагонистами.

На рис. 46–13 показан механизм развития такого торможения. Входящее волокно одновременно стимулирует возбуждающий выход пула (нейрон 1) и вставочный *тормозной нейрон* (нейрон 2), секретирующий медиатор, который тормозит второй выход пула. Этот тип контура важен также для предупреждения гиперактивности во многих частях мозга.

Продление сигнала нервным пулом. Последействие

До сих пор мы рассматривали сигналы, которые просто передаются через нервный пул. Однако во

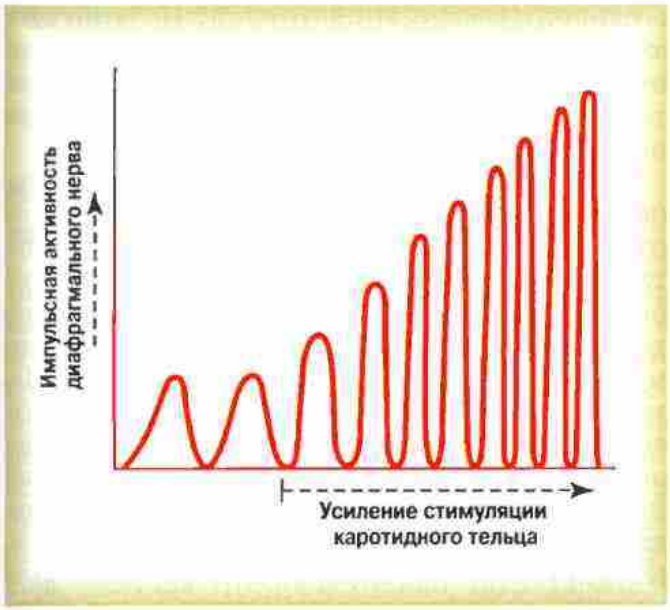


Рис. 46–17

Суммарная импульсная активность диафрагмального нерва, отражающая ритмичную деятельность дыхательного центра. Видно, что постепенное увеличение стимуляции хеморецепторов каротидного синуса ведет к повышению интенсивности и учащению импульсации, поступающей по диафрагмальному нерву к диафрагме для усиления дыхания

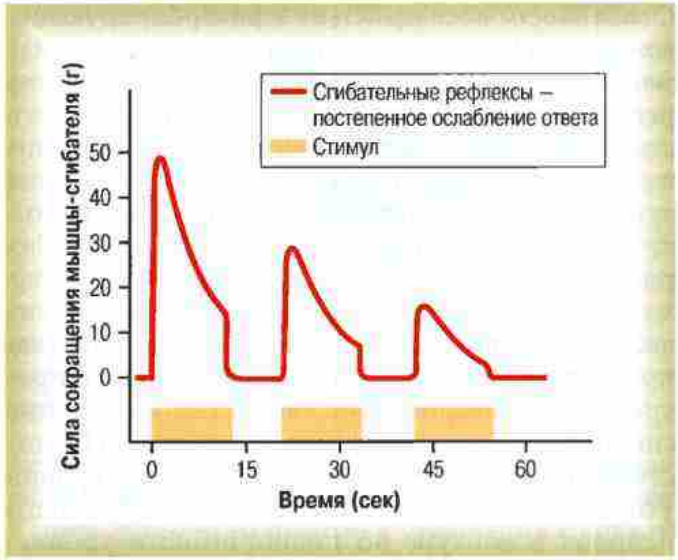


Рис. 46–18

Последовательные сгибательные рефлексы, демонстрирующие утомление проведения по рефлекторному пути

многих случаях сигнал, входящий в пул, вызывает так называемое *последействие*, т.е. длительный разряд на выходе из пула, который может продолжаться после окончания действия входящего сигнала в течение периода от нескольких миллисекунд до многих минут. Наиболее важные механизмы последействия следующие.

Синаптическое последействие. В результате действия возбуждающих синапсов, расположенных на поверхности дендритов или сомы нейрона, в нейроне развивается постсинаптический электрический потенциал, который длится в течение многих миллисекунд, особенно если в процесс вовлечены некоторые из синаптических медиаторов длительного действия. До тех пор пока существует этот постсинаптический потенциал, нейрон может возбуждаться, в результате на выходе из пула будет возникать непрерывная серия импульсов (см. главу 45). Следовательно, в результате механизма синаптического последействия одиночный кратковременный сигнал, пришедший к нейрону, может вызвать развитие длительного ответа (серию повторных разрядов), продолжающегося в течение многих миллисекунд.

Реверберирующий (осциллирующий) контур как причина последействия. Один из самых важных контуров в нервной системе — *реверберирующий*, или *осциллирующий, контур*. Такие контуры формируются на основе положительной обратной связи в пределах самого контура, в результате возбуждение возвращается, позволяя возбуждать этот контур снова и снова. Следовательно, если контур стимулируется одиночным сигналом, он может непрерывно разряжаться импульсами в течение длительного времени.

На рис. 46–14 показаны несколько возможных вариантов реверберирующих контуров. Самый простой, изображенный на рис. 46–14А, включает только один нейрон. В таком случае аксон этого нейрона просто посылает коллатеральное волокно к своим собственным дендритам или соме, повторно стимулируя самого себя. Хотя этот тип контура, вероятно, не имеет большого функционального значения, теоретически наличие такой обратной связи означает, что можно поддерживать непрерывную импульсную активность нейрона в течение длительного времени после его кратковременной стимуляции. На рис. 46–14Б показан контур с обратной связью, в который включены несколько дополнительных нейронов, что ведет к более длительной задержке между первичным разрядом и сигналом обратной связи. На рис. 46–14В показана еще более сложная система, в которой на реверберирующий контур влияют и облегчающие, и тормозящие волокна. Облегчающий сигнал увеличивает интенсивность и частоту реверберации, тогда как тормозной сигнал подавляет или прекращает ее. На рис. 46–14Г показано, что большинство реверберирующих путей состоит из многих параллельных волокон. На каждой «станции переключения», состоящей из многих клеток, терминали нервных волокон широко распределяются между ними. В такой реверберирующей системе сигнал на выходе может быть слабым или сильным в зависимости от того, сколько параллельных нервных волокон одновременно вовлечено в круговое движение.

Особенности последействия в реверберирующих контурах. На рис. 46–15 показано типичное изменение импульсной активности на выходе из реверберирующего контура. Хотя длительность стимулирующего сигнала на входе в контур может составлять всего около 1 мсек, импульсная активность на выходе из контура может длиться несколько миллисекунд или даже минут. На рисунке видно, что активность на выходе сначала резко возрастает, потом снижается до критического уровня, потом внезапно полностью прекращается. Причиной этого внезапного прекращения реверберации является утомление синаптических соединений в контуре. По достижении определенного критического уровня утомление снижает стимуляцию следующего нейрона в контуре до подпорогового уровня, что сопровождается внезапным разрывом цепи обратной связи.

Длительность импульсной активности в контуре до момента ее прекращения может регулироваться сигналами от других частей головного мозга, которые тормозят или облегчают контур. Практически такой же характер активности регистрируют в двигательных нервах, иннервирующих мышцы, участвующие в сгибательном рефлексе, который возникает в ответ на болевую стимуляцию стопы (рис. 46–18).

Постоянная импульсная активность некоторых нервных контуров

Некоторые нервные контуры генерируют импульсы постоянно даже без внешней стимуляции. По крайней мере, два механизма могут вызвать этот эффект: (1) постоянная генерация импульсов нейронами контура (самовозбуждение нейронов); (2) постоянная реверберация сигналов.

Постоянная активность, связанная с самовозбуждением нейронов. Если возбуждающий мембранный потенциал поднимается выше определенного порогового уровня, в нейронах, как и в других возбудимых тканях, периодически возникает импульсный разряд. Многие нейроны даже в норме имеют достаточно высокие мембранные потенциалы, чтобы генерировать импульсы постоянно. Это особенно характерно для многих нейронов мозжечка и большинства вставочных нейронов спинного мозга. Частота генерации импульсов в этих клетках может возрастать под действием возбуждающих сигналов или снижаться под влиянием тормозных сигналов; тормозные сигналы часто могут уменьшать частоту импульсации до нуля.

Сигналы, генерируемые реверберирующими контурами, как способ передачи информации. Реверберирующий контур, в котором не развивается утомление в степени, достаточной для прекращения кругооборота импульсов, является источником постоянной активности. В этом случае возбуждающие сигналы, входящие в реверберирующий пул, могут усилить сигнал на выходе, тогда как тормозные сигналы могут уменьшить или даже погасить сигнал.

На рис. 46–16 показан непрерывный сигнал, генерируемый пулом нейронов. Возможно, импульсы в нем возникают спонтанно или в результате реверберации. Обратите внимание, что возбуждающий сигнал на входе значительно усиливает импульсацию на выходе, тогда как тормозной входной сигнал сильно угнетает ее. Те, кто хорошо знаком с радиопередатчиками, узнают в этом особый тип передачи информации с использованием так называемой *несущей частоты.* В этом случае возбуждающие и тормозные управляющие сигналы не являются *причиной* сигнала, генерируемого на выходе, но они *управляют* уровнем его интенсивности. Отметьте, что система несущей частоты позволяет не только увеличивать, но и *уменьшать* интенсивность сигнала, тогда как типы передачи информации, которые мы до сих пор обсуждали, основаны главным образом на передаче положительной, а не отрицательной информации. Передача информации с использованием несущей частоты используется автономной нервной системой для регуляции таких функций, как сосудистый тонус, тонус кишечника, степень сокращения мышц радужной оболочки глаза и частота сердечных сокращений. В результате возбуждающий нервный сигнал к каждой из этих мишеней может быть усилен или ослаблен дополнительными сигналами, входящими в реверберирующий нервный путь.

Ритмичная активность нервных контуров

Импульсная активность многих нервных контуров является ритмичной. Например, дыхательные центры продолговатого мозга и моста генерируют ритмичный дыхательный сигнал в течение всей нашей жизни. В других случаях, например при осуществлении собакой ритмичных чесательных движений задней ногой или шагательных движений любым животным, для запуска ритмичной активности необходимо действие внешнего стимула на соответствующие контуры.

Было обнаружено, что все или почти все изученные экспериментально ритмичные сигналы являются результатом активности реверберирующих контуров или непрерывного ряда последовательных контуров, направляющих возбуждающие или тормозные сигналы по кругу от одного нервного пула до следующего.

Возбуждающие или тормозные сигналы могут также увеличивать или уменьшать интенсивность ритмичного сигнала, генерируемого нервным пулом. На рис. 46–17 показаны изменения дыхательной активности в диафрагмаль-

ном нерве. При стимуляции каротидного тельца недостатком кислорода в артериальной крови частота и амплитуда дыхательного ритмичного сигнала постепенно увеличиваются.

Нестабильность и стабильность нервных контуров

Почти каждый участок головного мозга прямо или косвенно связан с другим его участком, и это создает серьезную проблему. Если один участок возбуждает второй, второй — третий, третий — четвертый и т.д. до тех пор, пока сигнал не начинает снова возбуждать первый участок, ясно, что возбуждающий сигнал, входящий в любую часть мозга, может вызвать непрерывный цикл повторного возбуждения всех его частей. Если бы это происходило, мозг переполнился бы массой неконтролируемых реверберирующих сигналов, не передающих никакой информации, но занимающих контуры мозга, в результате ни один из информационных сигналов не смог бы передаваться. Такой эффект возникает в обширных областях мозга во время *эпилептических приступов.* Как удается центральной нервной системе избегать такого развития событий? Ответ основан главным образом на существовании двух основных механизмов, которые функционируют повсюду в центральной нервной системе: (1) тормозные контуры; (2) утомление синапсов.

Тормозные контуры как механизм стабилизации функций нервной системы

Чрезмерное распространение возбуждения в различных областях мозга помогает предотвратить два типа тормозных контуров: (1) контуры с обратной тормозной связью между конечными отделами нервных путей и возбуждающими нейронами на их входе; такие контуры встречаются практически во всех сенсорных путях и при их чрезмерном возбуждении тормозят первичные нейроны, формирующие этот сенсорный путь, или вставочные нейроны по его ходу; (2) нервные контуры, оказывающие мощные тормозные влияния на различные, широко распространенные области мозга. Например, многие базальные ганглии осуществляют тормозной контроль всей системы управления деятельностью скелетных мышц.

Синаптическое утомление как способ стабилизации нервной системы

Синаптическое утомление означает, что при длительном и интенсивном возбуждении синаптическая передача постепенно ослабевает. На рис. 46–18 представлены три последовательно полученные кривые, отражающие результаты регистрации сгибательного рефлекса, возникающего у животного при болевом раздражении подушечки его лапы. Видно, что каждая кривая постепенно снижается, т.е. сила сокращения уменьшается; основная часть этого эффекта связана с *утомлением* синапсов в контуре сгибательного рефлекса. Более того, чем короче интервал между последовательными сгибательными рефлексами, тем меньше интенсивность последующего рефлекторного ответа.

Автоматическая кратковременная регуляция чувствительности нервных центров с помощью механизма утомления. Теперь приме́ним феномен утомления к другим путям в мозге. Перегруженные центры обычно утомляются, и их чувствительность снижается. Наоборот, недогруженные центры успевают восстановиться, и их чувствительность возрастает. Таким образом, утомление и восстановление составляют важный кратковременный механизм регуляции чувствительности различных контуров нервной системы. С его помощью поддерживается диапазон чувствительности нервных контуров, необходимый для их эффективного функционирования.

Долговременные изменения синаптической передачи, связанные с автоматическим снижением или повышением количества синаптических рецепторов. Чувствительность синапсов может сильно и надолго изменяться путем увеличения числа рецепторных белков в синаптических участках мембраны при сниженной активности и уменьшения количества рецепторов при сверхактивности. Механизм этого явления заключается в следующем. Рецепторные белки постоянно формируются эндоплазматическим ретикулумом и аппаратом Гольджи и постоянно встраиваются в синаптическую мембрану нейрона. Однако если синапсы сверхактивны и с рецепторными белками связывается избыточное количество медиатора, многие из этих рецепторов инактивируются и удаляются из синаптической мембраны.

Очень важно, что увеличение и уменьшение количества рецепторов, как и другие механизмы регуляции эффективности синаптической передачи, постоянно доводят чувствительность каждого контура до уровня, необходимого для его должного функционирования. Представьте только на мгновение, насколько серьезны были бы последствия аномального повышения чувствительности хотя бы некоторых из этих контуров. В этом случае можно было бы ожидать развития почти непрерывных мышечных спазмов, судорог, психических нарушений, галлюцинаций, умственной напряженности или других нервных расстройств. Но, к счастью, чув-

ствительность контуров автоматически регулируется, возвращаясь к управляемому диапазону реактивности всякий раз, когда активность контура становится слишком высокой или резко сниженной.

Литература

Baev K.V. Biological Neural Networks. Boston: Birkhauser, 1998.

Basar E. Brain Function and Oscillations. Berlin: Springer, 1998.

Buzsaki G. Large-scale recording of neuronal ensembles. Nat Neurosci 7:446, 2004.

Fain G.L., Matthews H.R., Cornwall M.C., Koutalos Y. Adaptation in vertebrate photoreceptors. Physiol Rev 81:117, 2001.

Gandevia S.C. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. Physiol Rev 81:1725, 2001.

Gebhart G.F. Descending modulation of pain. Neurosci Biobehav Rev 27:729, 2004.

Hamill O.P., Martinac B. Molecular basis of mechanotrans-duction in living cells. Physiol Rev 81:685, 2001.

Ivry R.B., Robertson L.C. The Two Sides of Perception. Cambridge, MA: MIT Press, 1998.

Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. Principles of Neural Science, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Krupa B., Liu G. Does the fusion pore contribute to synaptic plasticity? Trends Neurosci 27:62, 2004.

McLachlan E.M. Transmission of signals through sympathetic ganglia—modulation, integration or simply distribution? Acta Physiol Scand 177:227, 2003.

Mombaerts P. Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. Nat Rev Neurosci 5:263, 2004.

Palmer M.J., von Gersdorff H. Phasic transmitter release from tonic neurons. Neuron 35:600, 2002.

Pearson K.G. Neural adaptation in the generation of rhythmic behavior. Annu Rev Physiol 62:723, 2000.

Renteria R.C., Johnson J., Copenhagen D.R. Need rods? Get glycine receptors and taurine. Neuron 41:839, 2004.

Richerson G.B., Wu Y. Dynamic equilibrium of neurotransmitter transporters: not just for reuptake anymore. J Neurophysiol 90:1363, 2003.

Schwartz E.A. Transport-mediated synapses in the retina. Physiol Rev 82:875, 2002.

Shen K. Molecular mechanisms of target specificity during synapse formation. Curr Opin Neurobiol 14:83, 2004.

Williams J.T., Christie M.J., Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physiol Rev 81:299, 2001.

ГЛАВА 47

Соматосенсорная система: I. Общая организация, тактильная чувствительность и чувство положения

Соматосенсорная система объединяет нервные механизмы, собирающие сенсорную информацию от всего тела. *Соматические ощущения* противостоят *специфическим чувствам*, к которым относят зрение, слух, запах, вкус и равновесие.

Классификация соматических ощущений

Можно выделить три физиологических типа соматических ощущений: (1) *механорецептивные*, включающие *тактильные ощущения* и *чувство положения*; они стимулируются механическими смещениями некоторых тканей тела; (2) *терморецептивные*, возникающие под действием тепла и холода; (3) *болевые*, возникновение которых связано с действием любого фактора, повреждающего ткани.

Эта глава посвящена тактильным ощущениям и чувству положения, а в главе 48 обсуждаются терморецепция и чувство боли. К тактильным ощущениям относят *прикосновение*, *давление*, *вибрацию* и *чувство щекотки*. Чувство положения включает *ощущение положения тела в покое* (*статическое положение*) и *ощущение скорости движения*.

Другие классификации соматических ощущений. Существуют также другие классификации соматических ощущений: (1) *экстероцептивные ощущения*, возникающие при раздражении рецепторов, расположенных на поверхности тела; (2) *проприоцептивные ощущения*, имеющие отношение к физическому состоянию тела, включая положение тела, состояние мышц и сухожилий, степень давления на подошвы стоп и даже ощущение равновесия (которое часто рассматривают как специфическое, а не соматическое ощущение).

Висцеральные ощущения связаны с состоянием внутренних органов. *Глубокие ощущения* исходят от глубоких тканей, например фасций, мышц и костей. К этим ощущениям относят главным образом «глубокое» давление, боль и вибрацию.

Восприятие и передача тактильных ощущений

Взаимоотношение между ощущениями прикосновения, давления и вибрации. Хотя прикосновение, давление и вибрацию часто считают отдельными ощущениями, все они воспринимаются одними и теми же типами рецепторов. Существуют три основных различия между ними: (1) ощущение прикосновения обычно возникает при стимуляции тактильных рецепторов в самой коже или в тканях, расположенных сразу под ней; (2) ощущение давления вызывает деформация более глубоких тканей; (3) вибрация ощущается при действии быстро повторяющихся сигналов в результате возбуждения некоторых из рецепторов, воспринимающих прикосновение и давление.

Тактильные рецепторы. Известны, по крайней мере, шесть совершенно разных типов тактильных рецепторов, но гораздо больше их разновидностей. Некоторые из этих рецепторов показаны на рис. 46–1; их функциональные особенности представлены далее.

Первый тип рецепторов — *свободные нервные окончания.* Они повсеместно распространены в коже и во многих других тканях и реагируют на прикосновение и давление. Например, даже легкий контакт с роговой оболочкой глаза, в которой нет других рецепторов, кроме свободных нервных окончаний, тем не менее, вызывает ощущения прикосновения и давления.

Второй тип рецепторов — высокочувствительное осязательное *тельце Мейсснера* (см. рис. 46–1). Оно представляет собой удлиненное инкапсулированное окончание миелинового чувствительного нерва типа Аβ. Внутри капсулы нервное окончание разветвляется на множество волоконец. Тельца Мейсснера локализуются в лишенных волосяного покрова участках кожи, но особенно много их в кончиках пальцев рук, губах и других областях, где у человека высоко развита способность к пространственному различению тактильного раздражения. Тельца Мейсснера адаптируются в течение доли секунды от начала их стимуляции, поэтому они особенно чувствительны к движению объектов по поверхности кожи, а также к вибрации низкой частоты.

Третий тип — *диски Меркеля* (рис. 47–1). Их относят к *тактильным рецепторам с расширенным кончиком.* Значительное количество этих рецепторов встречается в кончиках пальцев рук и других лишенных волосяного покрова участках кожи, содержащих большое количество телец Мейсснера. Волосистые участки кожи также содержат умеренное количество рецепторов с расширенным кончиком, хотя здесь почти нет телец Мейсснера. Диски Меркеля отличаются от телец Мейсснера характером адаптации: сначала в них возникает сильный, частично адаптирующийся сигнал, затем в рецепторе длительное время сохраняется более слабый, очень медленно адаптирующийся сигнал. Следовательно, эти рецепторы ответственны за передачу стабильных сигналов, позволяющих ощущать непрерывный контакт объектов с кожей.

Диски Меркеля часто группируются вместе, формируя рецепторный орган, называемый *куполом Иггo,* который упирается в кожу с нижней стороны эпителия (см. рис. 47–1). Эпителий в этой точке выдается наружу, формируя купол, содержащий чрезвычайно чувствительный рецептор. Обратите внимание, что вся группа дисков Меркеля иннервируется одним толстым миелинизированным нервным волокном (тип Аβ). Эти рецепторы наряду с тельцами Мейсснера играют важную роль в локализации тактильных ощущений на поверхности тела и в определении поверхностной структуры ощущаемого объекта.

Четвертый тип включает рецепторы, ответственные за ощущения, возникающие при движении любого волоса на теле. При этом стимулируется нервное волокно, обвивающее основу волоса, которое называют *волосяным рецептором.* Таким образом, каждый волос и нервное волокно в его основании являются тактильным рецептором. Этот рецептор быстро адаптируется и подобно тельцам Мейсснера реагирует главным образом на (а) движение объектов по поверхности тела или (б) первичный контакт раздражителя с телом.

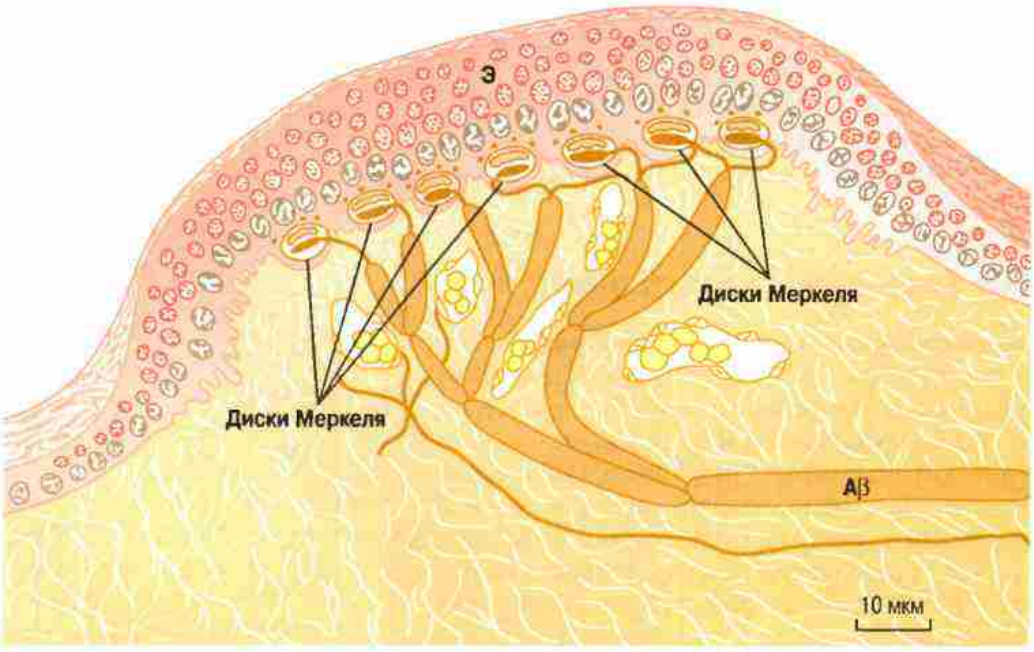


Рис. 47–1

Рецептор купола Иггo. Видно большое количество дисков Меркеля, связанных с одним толстым миелинизированным нервным волокном (Аβ) и тесно прилежащих к нижней поверхности эпителия (Э) [Iggo A., Muir A.R. The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin. J Physiol 200: 763, 1969]

К пятому типу можно отнести *рецепторы Руффини* — инкапсулированные, сильно разветвленные окончания (рис. 46–1). Их много в глубоких слоях кожи, а также в еще более глубоких внутренних тканях. Эти рецепторы адаптируются очень медленно и, следовательно, важны для передачи информации о непрерывной деформации тканей, возникающей, например, при интенсивном длительном прикосновении и давлении. Рецепторы Руффини обнаружены также в суставных сумках и помогают определять степень вращения сустава.

Шестой тип — тельца Пачини, которые подробно обсуждались в главе 46. Они лежат как непосредственно под кожей, так и глубоко в фасциальных тканях тела. Тельца стимулируются только быстрым локальным сжатием тканей, поскольку адаптируются в течение нескольких сотых долей секунды, поэтому данные рецепторы особенно важны для восприятия вибрации тканей или других быстрых изменений их механического состояния.

Передача тактильных сигналов в периферических нервных волокнах. Почти от всех специализированных сенсорных рецепторов, таких как тельца Мейсснера, рецепторы купола Игго, волосяные рецепторы, тельца Пачини и рецепторы Руффини, сигналы передаются по нервным волокнам типа Aβ. Скорость проведения возбуждения по этим волокнам колеблется в пределах 30–70 м/сек. А тактильные рецепторы в виде свободных нервных окончаний передают сигналы главным образом по тонким миелинизированным волокнам типа Aδ со скоростью лишь 5–30 м/сек.

Некоторые тактильные свободные нервные окончания передают информацию по немиелинизированным волокнам типа С со скоростью от долей метра до 2 м/сек; они посылают сигналы в спинной мозг и нижние отделы ствола мозга, участвуя главным образом в ощущении щекотки.

Итак, наиболее важные типы сенсорных сигналов — те, которые помогают определять точную локализацию на коже, мельчайшие градации или быстрые изменения интенсивности раздражителя и передаются по быстропроводящим сенсорным нервным волокнам. Наоборот, более грубые сигналы, вроде резкого давления, плохо локализуемого прикосновения и особенно щекотки, передаются по более медленным, очень тонким нервным волокнам, занимающим гораздо меньше места в нервном пучке, чем быстрые волокна.

Восприятие вибрации

Все осязательные рецепторы реагируют на вибрацию, но на разные ее частоты. Тельца Пачини могут воспринимать колебания сигнала от 30 до 800 Гц, поскольку чрезвычайно чувствительны к мельчайшим и быстрым деформациям тканей и посылают сигналы по нервным волокнам типа Aβ, которые могут передавать до 1000 имп/сек. Низкочастотные вибрации от 2 до 80 Гц, напротив, стимулируют другие тактильные рецепторы, особенно тельца Мейсснера, не так быстро адаптирующиеся, как тельца Пачини.

Щекотка и зуд

Нейрофизиологические исследования выявили существование высокочувствительных, быстроадаптирующихся механорецептивных свободных нервных окончаний, которые связаны лишь с ощущениями зуда и щекотки. Более того, эти окончания обнаруживают почти исключительно в поверхностных слоях кожи — единственной ткани, раздражение которой может вызвать эти ощущения. Сигналы от этих рецепторов передаются по очень тонким немиелинизированным волокнам типа С. Подобные волокна передают ощущение ноющей боли, представляющей медленный тип боли.

Назначение ощущения зуда необходимо, по-видимому, для привлечения внимания к умеренным поверхностным стимулам, вроде мухи, ползающей по коже, или блохи, готовой к укусу. Возникающие при этом сигналы активируют чесательный рефлекс или другие действия, избавляющие хозяина от раздражителя. При чесании зуд может уменьшаться либо в связи с удалением раздражителя, либо из-за боли, возникающей при достаточно сильном расчесывании. Полагают, что болевые сигналы подавляют сигналы зуда в спинном мозге путем латерального торможения (см. главу 48).

Пути передачи соматосенсорных сигналов в центральную нервную систему

Почти вся сенсорная информация от соматических сегментов тела входит в спинной мозг через задние корешки спинальных нервов. От места входа в спинной мозг сенсорные сигналы передаются к головному мозгу по одному из двух альтернативных путей: (1) *системе задних столбов/медиальной петли*; (2) *переднебоковой* (*спиноталамической*) *системе*. Эти две системы снова частично сходятся на уровне таламуса.

Система задних столбов/медиальной петли, которая, как следует из ее названия, несет сигналы к продолговатому мозгу в основном по задним столбам спинного мозга. Затем после синаптического переключения на уровне продолговатого мозга сигналы переходят на противоположную сторону и продолжают свой путь

вверх к таламусу через ствол мозга по медиальной петле.

В переднебоковой системе сигналы сразу после входа через задние корешки в спинной мозг проходят через синапс в сером веществе задних рогов спинного мозга, затем переходят на противоположную сторону спинного мозга и восходят по передним и боковым столбам спинного мозга. Они заканчиваются на всех уровнях нижних отделов ствола мозга и в таламусе.

Система задних столбов/медиальной петли состоит из толстых миелинизированных нервных волокон, передающих сигналы к головному мозгу со скоростью 30–110 м/сек. С другой стороны, в состав переднебоковой системы входят более тонкие миелинизированные волокна, проводящие сигналы со скоростью в пределах от нескольких метров в секунду до 40 м/сек.

Другое различие между этими двумя системами заключается в том, что система задних столбов/ медиальной петли имеет высокую степень пространственной ориентации нервных волокон относительно их источника, тогда как пространственная ориентация волокон переднебоковой системы выражена значительно слабее. Указанные различия характеризуют типы сенсорной информации, передаваемые этими двумя системами. Так, сенсорная информация, которая должна передаваться быстро и с точной локализацией во времени и пространстве, проводится главным образом по системе задних столбов/медиальной петли. Если передаваемая информация не требует быстроты передачи или точной локализации действующего раздражителя, она передается в основном по переднебоковой системе.

Переднебоковая система имеет особую способность передавать широкий спектр сенсорных модальностей (боль, тепло, холод и грубые тактильные ощущения); большинство из них подробно обсуждаются в главе 48. Система задних столбов/медиальной петли ограничена отдельными типами механорецептивных ощущений.

Приняв во внимание эти различия, теперь можно перечислить типы ощущений, передаваемые по обеим системам.

Система задних столбов/ медиальной петли

1. Тактильные ощущения с высокой степенью локализации стимула.

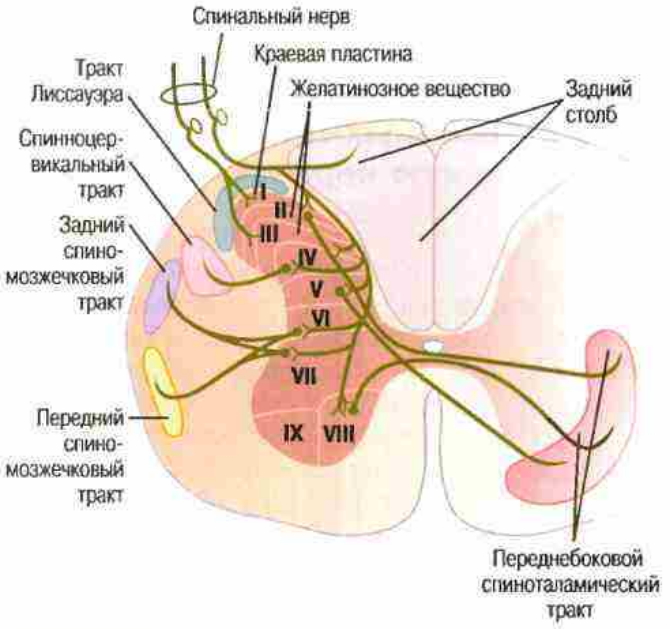


Рис. 47–2

Поперечный разрез спинного мозга, демонстрирующий анатомию серого вещества спинного мозга и восходящих сенсорных трактов в столбах его белого вещества

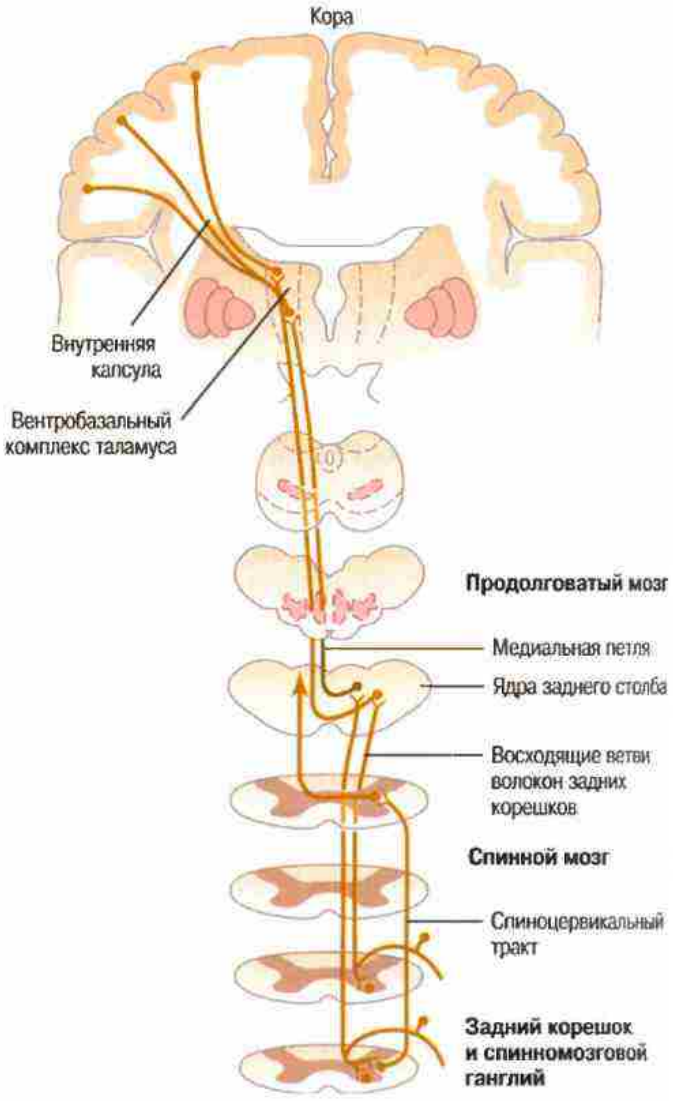


Рис. 47–3

Путь передачи основных типов тактильных сигналов системы задних столбов/медиальной петли [Ranson S.W., Clark S.L. Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders Co, 1959; с измен.]

2. Тактильные ощущения с тонкой градацией интенсивности.
3. Фазные ощущения типа вибрации.
4. Ощущения движения по коже.
5. Ощущения положения суставов.
6. Ощущения давления, связанные с необходимостью определять тонкие градации интенсивности давления.

Переднебоковая система

1. Боль.
2. Температурные ощущения, включая ощущения и тепла, и холода.
3. Ощущения грубого прикосновения и давления с грубой степенью локализации на поверхности тела.
4. Ощущения щекотки и зуда.
5. Сексуальные ощущения.

Проведение по системе задних столбов/медиальной петли

Анатомия системы задних столбов/медиальной петли

Большие миелинизированные волокна от специализированных механорецепторов почти сразу после входа в спинной мозг через его задние корешки делятся, формируя *медиальную* и *латеральную ветви* (рис. 47–2, правое волокно, входящее в спинной мозг). Медиальная ветвь направляется в задний столб и поднимается вдоль него до головного мозга. Латеральная ветвь входит в задний рог серого вещества спинного мозга и многократно делится, формируя терминали, синаптически связанные с локальными нейронами в промежуточной и передней зонах серого вещества спинного мозга. Эти нейроны, в свою очередь, выполняют три функции: (1) основная их часть является источником волокон, входящих в задние столбы спинного мозга и затем восходящих к головному мозгу; (2) многие нейроны имеют короткие аксоны, формирующие синаптические связи здесь же, в сером веществе спинного мозга, участвуя в осуществлении местных спинальных рефлексов (см. главу 54); (3) часть нейронов дают начало спиномозжечковым трактам, которые мы обсудим в главе 56 в связи с функцией мозжечка.

Путь системы задних столбов/медиальной петли. На рис. 47–3 видно, что нервные волокна, входящие в задние столбы, идут без перерыва вплоть до задних отделов продолговатого мозга, образуя синапсы в *ядрах задних столбов* (*клиновидное* и *нежное ядра*). Отсюда аксоны *нейронов второго порядка* сразу же переходят на противоположную сторону ствола мозга и продолжают свой путь вверх через медиальную петлю к таламусу. По пути вдоль ствола мозга к каждой медиальной петле присоединяются дополнительные волокна от *сенсорных ядер тройничного нерва*; эти волокна выполняют те же сенсорные функции для головы, как и волокна дорсальных столбов для тела.

Волокна медиальной петли заканчиваются в сенсорной переключающей области таламуса, которую называют *вентробазальным комплексом*. Отсюда волокна нейронов третьего порядка проецируются, как показано на рис. 47–4, главным образом к *постцентральной извилине коры*

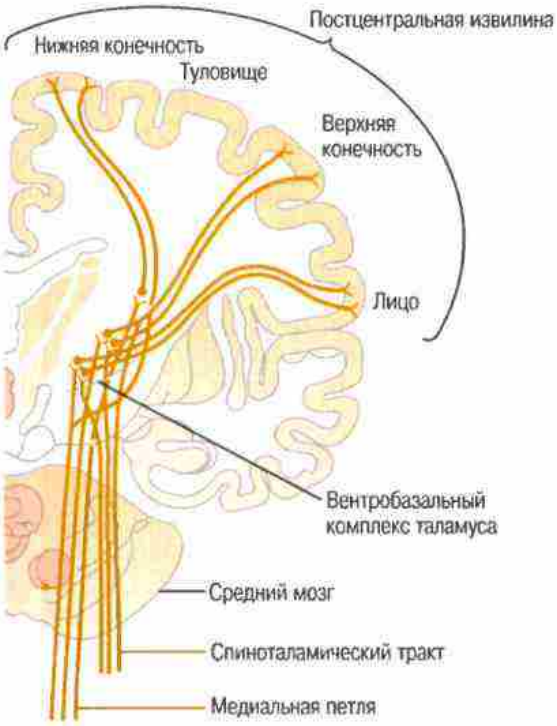


Рис. 47–4

Проекция системы задних столбов/медиальной петли через таламус к соматосенсорной коре [Brodal A Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. New York: Oxford University Press, 1969; с измен.]

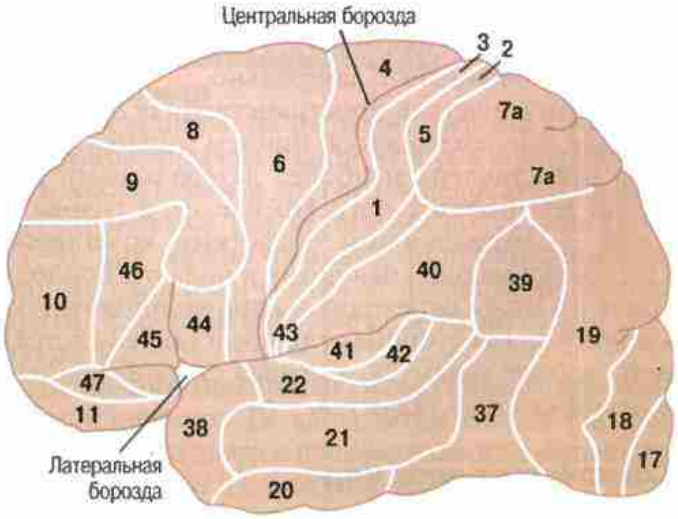


Рис. 47–5

Структурно различные области (поля Бродмана) мозговой коры человека. Обратите внимание на поля 1, 2 и 3, составляющие первичную соматосенсорную область I, и на поля 5 и 7, составляющие соматосенсорную ассоциативную область

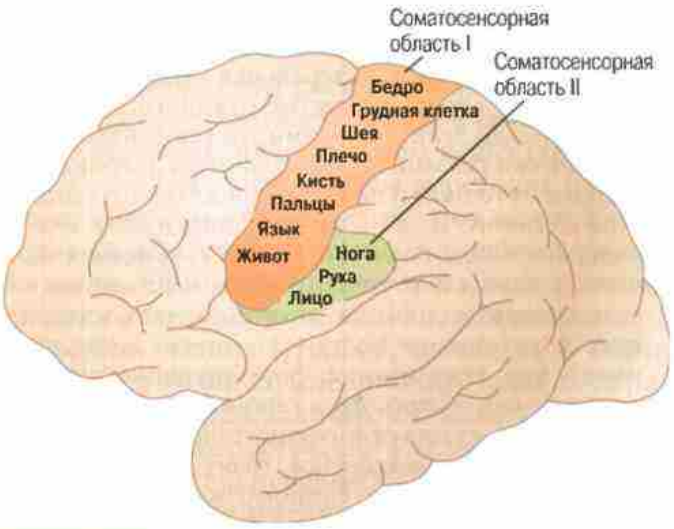


Рис. 47–6

Две соматосенсорные области коры большого мозга — соматосенсорная область I и соматосенсорная область II

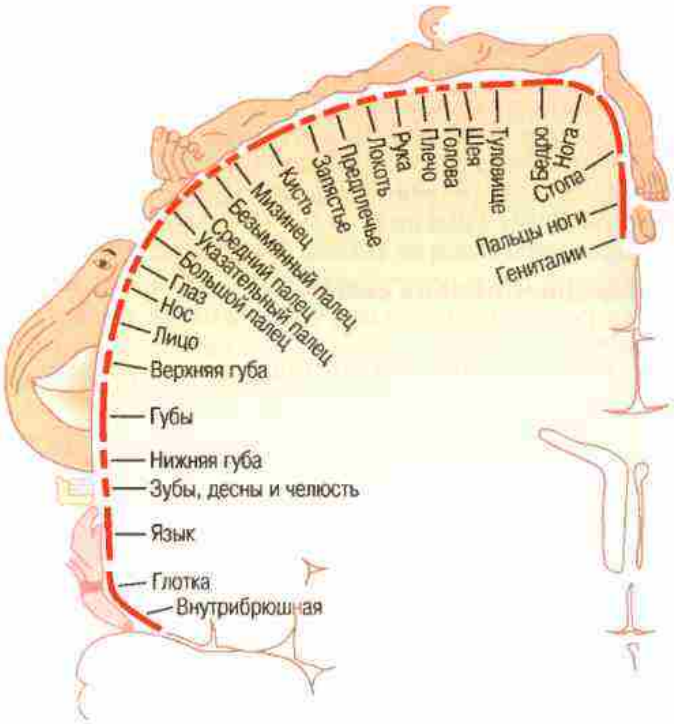


Рис. 47–7

Представительство различных областей тела в соматосенсорной области I [Penfield W., Rasmussen T. Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968]

большого мозга. Эту область называют *соматосенсорной областью I* (как видно на рис. 47–6, эти волокна проецируются также к меньшей по величине области в латеральной части теменной коры, называемой *соматосенсорной областью II*).

Пространственная ориентация нервных волокон в системе задних столбов/медиальной петли

Одной из отличительных особенностей системы задних столбов/медиальной петли является четкая пространственная ориентация нервных волокон от отдельных частей тела, которая сохраняется на всем протяжении этого пути. Например, в задних столбах спинного мозга волокна от низко расположенных частей тела лежат ближе к центру спинного мозга, тогда как волокна, входящие в спинной мозг на более высоких сегментарных уровнях, формируют последовательные слои, расположенные латерально.

В таламусе четкая пространственная ориентация все еще сохраняется, причем нижняя часть тела представлена наиболее латеральными частями вентробазального комплекса, а голова и лицо — медиальными областями комплекса. Поскольку медиальная петля в области продолговатого мозга переходит на противоположную сторону, левая сторона тела представлена в правой стороне таламуса, а правая сторона тела — в левой стороне таламуса.

Соматосенсорная кора

До начала обсуждения роли мозговой коры в соматических ощущениях познакомимся с общей топографией коры. На рис. 47–5 представлена карта коры большого мозга человека, согласно которой на основании гистологических различий кора делится примерно на 50 отдельных областей, или *полей Бродмана.* Этой картой пользуются практически все нейрофизиологи и неврологи, при необходимости ссылаясь на номер любой из функционально различных областей человеческой коры.

Обратите внимание на большую *центральную борозду*, которая распространяется горизонтально поперек мозга. В целом сенсорные сигналы всех модальностей заканчиваются в коре большого мозга, расположенной непосредственно за центральной бороздой. Передняя половина теменной доли почти полностью связана с приемом и переработкой *соматосенсорных сигналов.* Задняя половина теменной доли обеспечивает более высокие уровни обработки информации.

Зрительные сигналы поступают в зрительную долю, а *слуховые* — в височную долю.

Часть мозговой коры впереди центральной борозды, составляющая заднюю половину лобной доли, называют *моторной корой.* Она почти полностью занята контролем мышечных сокращений и движений тела. Основная часть этого моторного контроля — реакция на соматосенсорные сигналы, получаемые от сенсорных областей коры, которые постоянно информируют моторную кору о положении частей тела и их движениях.

Соматосенсорные области I и II. На рис. 47–6 в передней части теменной доли показаны две раздель-

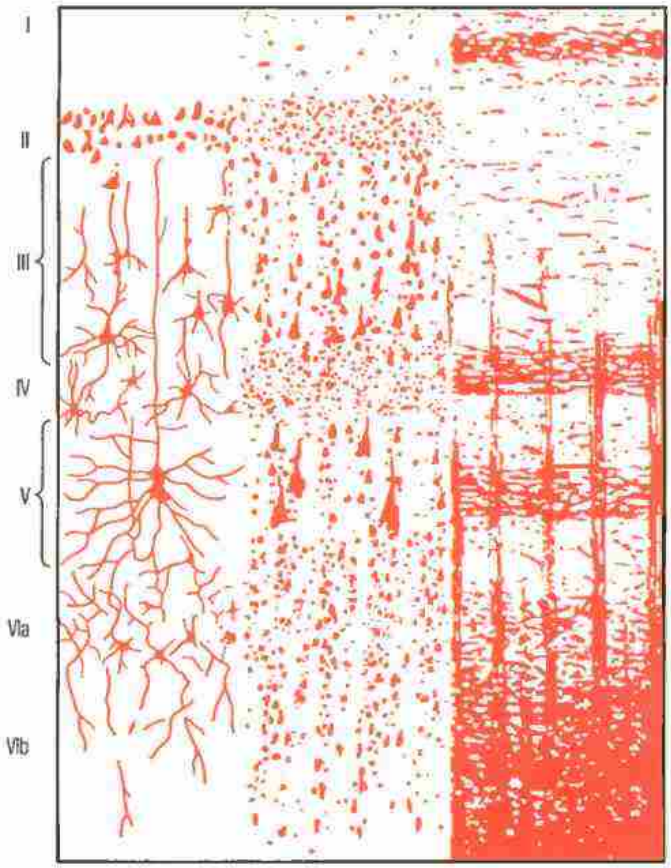


Рис. 47–8

Структура коры большого мозга. I – молекулярный слой; II – наружный зернистый слой; III – слой малых пирамидных клеток; IV – внутренний зернистый слой; V – слой больших пирамидных клеток; VI – слой веретенообразных, или полиморфных, клеток [Ranson S.W., Clark S.L. (after Brodmann): Anatomy of the Nervous System. Philadelphia; WB Saunders, 1959]

ные соматосенсорные области, обозначенные как *соматосенсорная область I* и *соматосенсорная область II*. Деление на две области связано с наличием в каждой из них участков отчетливой и обособленной пространственной ориентации разных частей тела. Однако соматосенсорная область I обширнее и важнее, поэтому термин «соматосенсорная кора» почти всегда означает область I.

В соматосенсорной области I представлены практически все части тела (см. рис. 47–6) с четкой их локализаций в пределах этой области. В соматосенсорной области II четкость локализации выражена слабее: лицо представлено впереди, руки — центрально, ноги — сзади.

О функции соматосенсорной области II известно мало. Ясно, однако, что сигналы входят в эту область из мозгового ствола, причем передаются вверх с обеих сторон тела. Кроме того, многие сигналы приходят вторично от соматосенсорной области I, а также от других сенсорных областей мозга, даже от зрительной и слуховой зон. Проекции от соматосенсорной области I необходимы для функции соматосенсорной области II. Однако удаление частей соматосенсорной области II, по-видимому, не влияет на реакции нейронов соматосенсорной области I. Таким образом, многое из того, что мы знаем о соматических ощущениях, вероятно, связано с функцией соматосенсорной области I.

Пространственная организация сигналов от разных частей тела в соматосенсорной области I. Соматосенсорная область I лежит непосредственно за центральной бороздой и у человека локализуется в постцентральной извилине мозговой коры (в 1, 2 и 3 полях Бродмана).

На рис. 47–7 поперечное сечение головного мозга на уровне постцентральной извилины демонстрирует представительство различных частей тела в отдельных частях соматосенсорной области I. Однако кора каждого полушария получает информацию почти исключительно от противоположной стороны тела.

Представительство некоторых частей тела занимает большие области в соматической коре. Так, область губ — самая крупная, за ней по величине следует область лица и большого пальца руки. В то же время туловище и нижерасположенные части тела представлены относительно небольшими областями. Размеры этих областей прямо пропорциональны количеству специализированных сенсорных рецепторов в каждом из соответствующих периферических участков тела. Например, в областях губ и большого пальца руки обнаружено большое число специализированных нервных окончаний, тогда как лишь небольшое их количество имеется в коже туловища.

Отметьте также, что голова представлена в наиболее латеральной части соматосенсорной области I, а нижняя часть тела — медиально.

Слои соматосенсорной коры и их функции

Кора большого мозга содержит *шесть* слоев нейронов, причем I слой лежит у поверхности головного мозга, а другие последовательно распространяются вглубь вплоть до VI слоя (рис. 47–8). Как можно ожидать, функции нейронов одного слоя отличаются от функций нейронов других слоев. Некоторые из этих функций следующие.

1. Входящий сенсорный сигнал сначала возбуждает нейроны IV слоя; затем сигнал распространяется вверх в направлении к поверхности коры и вниз в более глубокие слои.
2. Слои I и II получают диффузные, неспецифические сигналы от центров нижерасположенных отделов мозга, облегчающих специфические области коры (см. главу 57). Этот вход главным образом контролирует общий уровень возбудимости стимулируемых регионов.

3. Нейроны II и III слоев посылают аксоны к родственным отделам коры на противоположной стороне мозга через *мозолистое тело.*
4. Нейроны V и VI слоев посылают аксоны к нижерасположенным частям нервной системы. Нейроны V слоя в целом крупнее и проецируются к более отдаленным областям, таким как базальные ганглии, ствол мозга и спинной мозг, где контролируют проведение сигналов. VI слой особенно много аксонов посылает к таламусу, обеспечивая сигналы от коры большого мозга, которые взаимодействуют с сенсорными сигналами, поступающими к таламусу, и помогают контролировать их возбуждающее влияние.

Нейроны сенсорной коры формируют вертикальные колонки, каждая из которых реагирует на сигналы специфической сенсорной модальности, исходящие от определенных участков тела

Функционально нейроны соматосенсорной коры организуются в проходящие через все слои коры вертикальные колонки, каждая из которых имеет диаметр 0,3–0,5 мм и содержит около 10000 тел нервных клеток. Каждая из этих колонок принимает сигналы определенной сенсорной модальности, например некоторые из них реагируют на сигналы от рецепторов растяжения вокруг суставов, другие — на стимуляцию тактильных рецепторов волосяных фолликулов, третьи — на давление в определенных точках кожи и т.д. На уровне IV слоя, где сенсорные сигналы входят в кору, нейронные колонки функционируют почти изолированно друг от друга. На других уровнях происходит взаимодействие колонок, инициирующее анализ значения сенсорных сигналов.

Самые передние 5–10 мм постцентральной извилины, расположенные глубоко в центральной борозде в поле Бродмана 3а, содержат вертикальные колонки, значительная часть которых реагирует на рецепторы растяжения мышц, сухожилий и суставов. Из этих колонок многие сигналы распространяются вперед к моторной коре, расположенной непосредственно перед центральной бороздой. Эти сигналы играют главную роль в контроле выходящих из коры моторных сигналов, активирующих последовательности мышечных сокращений.

Если рассматривать соматосенсорную область I в обратном направлении, можно отметить, что все больше вертикальных колонок реагируют на медленноадаптирующиеся кожные рецепторы, а в еще более отдаленных от центральной борозды областях большее число колонок чувствительно к глубокому давлению.

В самой задней части соматосенсорной области I примерно 6% вертикальных колонок реагируют только на стимулы, перемещающиеся по коже в определенном направлении. Следовательно, здесь происходит интерпретация сенсорных сигналов более высокого порядка; процесс становится еще более сложным по мере того, как сигнал распространяется назад от соматосенсорной области I в зону теменной коры, называемую *соматосенсорной ассоциативной областью*, физиология которой будет обсуждаться далее.

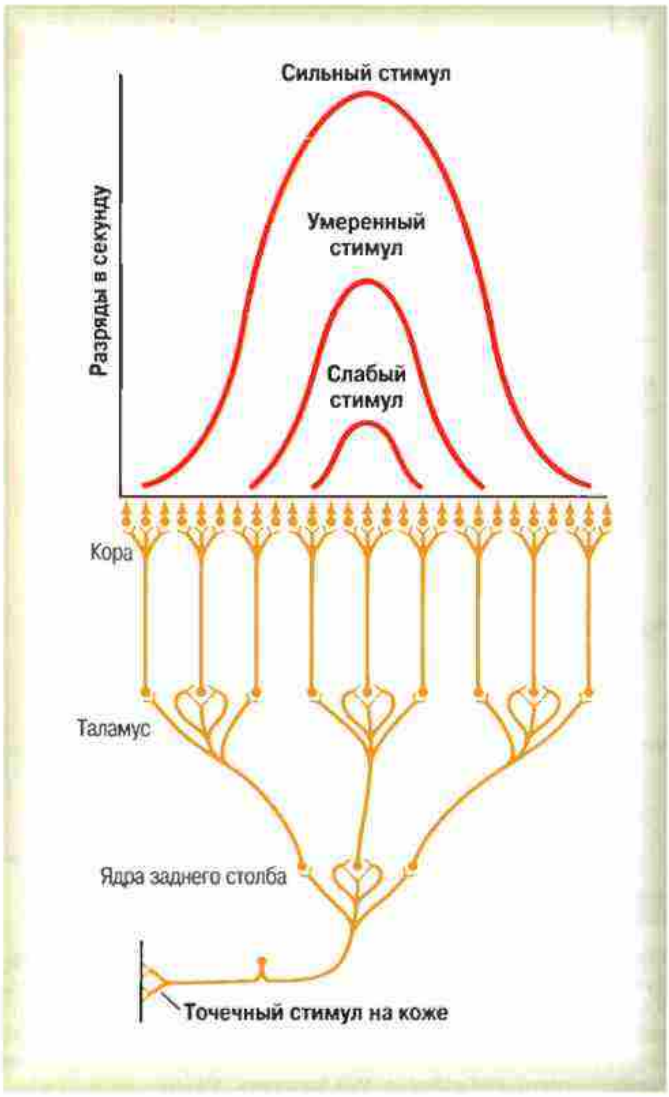


Рис. 47–9

Передача сигнала от точечного стимула к коре большого мозга

Функции соматосенсорной области I

Полное двустороннее удаление соматосенсорной области I ведет к следующим сенсорным нарушениям.

1. Потеря способности к четкой локализации источника ощущений, исходящих от разных частей тела. Однако сохраняется возможность очень приблизительно локализовать эти ощущения, например человек может указать на определенную руку, бóльшую область тела или одну из ног. Из этого ясно, что ствол

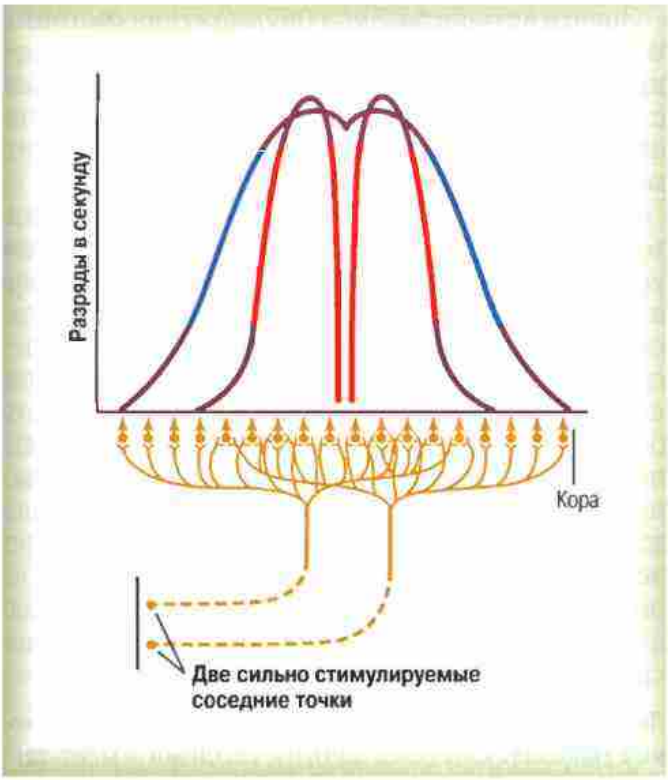


Рис. 47–10

Передача сигналов от двух соседних точечных стимулов к коре большого мозга. Голубая кривая представляет характер стимуляции коры без «окружающего» торможения, а две красные кривые демонстрируют особенности стимуляции коры в присутствии «окружающего» торможения

мозга, таламус или части коры большого мозга, которые в норме не связаны с соматическими ощущениями, могут в определенной степени участвовать в локализации их источника.

2. Потеря способности различать изменения уровня давления на тело.
3. Потеря способности определять вес ощущаемого объекта.
4. Потеря способности определять форму и внешние очертания объектов (*астереогнозис*).
5. Потеря способности различать поверхностную структуру (текстуру) материала, поскольку такая оценка связана с весьма специфическими ощущениями, возникающими при движении пальцев по распознаваемой поверхности.

Обратите внимание, что в перечне нет сведений о потере болевой или температурной чувствительности. При отсутствии только соматосенсорной области I способность к тонкому различению и качества, и интенсивности этих сенсорных модальностей по-прежнему сохраняется. Но возникают трудности с локализацией возникающих ощущений, что свидетельствует о значительной зависимости *локализации* источника боли и температуры от топографической карты тела в соматосенсорной области I.

Соматосенсорные ассоциативные области

Поля мозговой коры 5 и 7 по Бродману, расположенные в теменной коре позади соматосенсорной области I (см. рис. 47–5), играют важную роль в более глубокой расшифровке значения сенсорной информации, поступающей в соматосенсорные области. Эти части коры называют *соматосенсорными ассоциативными областями.*

Электрическая стимуляция соматосенсорной ассоциативной области может вызывать у бодрствующего человека сложные телесные ощущения, иногда даже «восприятие» объекта, например ножа или шара. В связи с этим кажется очевидным, что *соматосенсорная ассоциативная область* объединяет информацию, поступающую от множества участков тела в первичную соматосенсорную область для расшифровки ее значения. Это также согласуется с анатомическими особенностями входящих в эту зону нервных трактов, поскольку она получает сигналы от: (1) соматосенсорной области I; (2) вентробазальных ядер таламуса; (3) других областей таламуса; (4) зрительной коры; (5) слуховой коры.

Эффект удаления соматосенсорной ассоциативной области. Аморфосинтез. Если соматосенсорная ассоциативная область удаляется на одной стороне мозга, человек теряет способность распознавать сложные объекты и сложные формы, предъявляемые с противоположной стороны тела. Кроме того, он практически теряет ощущение формы собственного тела или частей тела на противоположной стороне. Фактически человек почти не обращает внимания на противоположную сторону тела, как бы «забывая», что она существует. По этой причине он также часто «забывает» использовать другую сторону для моторных функций. Аналогично, при исследовании объекта человек обычно распознает только одну его сторону и «забывает», что существует и другая сторона. Это сложное нарушение чувствительности называют *аморфосинтезом.*

Особенности передачи сигнала и анализа системой задних столбов/медиальной петли

Основной нервный контур системы задних столбов/медиальной петли. В нижней части рис. 47–9 представлена схема основной организации нервного контура заднестолбового пути спинного мозга. Согласно этой схеме, на каждом этапе синаптического переключения этого пути осуществляется дивергенция. Верхние кривые на рисунке свидетельствуют, что на стимуляцию каждого рецептора максимально реагируют те нейроны коры, которые локализуются в центральной части его коркового поля. Таким образом, слабый

стимул активирует лишь нейроны, расположенные в самом центре рецептивного поля. Более сильный стимул активирует больше нейронов, но частота импульсации центральных нейронов значительно выше по сравнению с нейронами, расположенными дальше от центра поля.

Порог различения двух точек. Для тестирования тактильной разрешающей способности часто используют определение так называемого *порога различения двух точек*. Для этого двумя иглами одновременно слегка надавливают на кожу, и человек определяет, чувствует он стимуляцию в двух точках или в одной. На кончиках пальцев рук человек может различить две отдельные точки действия стимула, даже если иглы находятся на очень близком расстоянии друг от друга (1–2 мм). Однако для различения двух одновременно стимулируемых точек на спине человека иглы обычно должны находиться на гораздо большем расстоянии друг от друга (вплоть до 30–70 мм). Причиной такого различия является разное число специализированных тактильных рецепторов в этих двух областях тела.

На рис. 47–10 показан механизм, с помощью которого заднестолбовой путь (как и другие сенсорные пути) передает информацию для различения двух точек. На рисунке показаны две интенсивно стимулируемые соседние точки на коже и области соматосенсорной коры (значительно увеличенные), возбуждаемые сигналами от этих двух точек. Синяя кривая показывает пространственное распределение коркового возбуждения при синхронном раздражении обеих точек кожи. Видно, что результирующая зона возбуждения имеет два отдельных пика, разделенные впадиной, которые позволяют сенсорной коре обнаруживать наличие не одной, а двух стимулирующих точек. Способность сенсорной системы распознавать наличие двух источников возбуждения в значительной степени зависит от влияния другого механизма — *латерального торможения*, который изложен в следующем разделе.

Влияние латерального (или окружающего) торможения на увеличение степени контраста в структуре воспринимаемого пространства. При возбуждении практически каждого сенсорного пути одновременно возникают сигналы, распространяющиеся по обе стороны от этого пути и *тормозящие* активность соседних нейронов по принципу латерального торможения (см. главу 46). Например, при возбуждении нейрона ядра заднего столба короткие боковые коллатерали передают помимо центрального возбуждающего сигнала и тормозящие сигналы к окружающим нейронам. Значит, эти сигналы проходят через дополнительные вставочные нейроны, выделяющие тормозной медиатор.

Значение *латерального торможения* состоит в том, что оно блокирует боковое распространение возбуждения и, следовательно, увеличивает степень контраста в структуре сенсорной информации, воспринимаемой корой большого мозга.

В случае системы задних столбов латеральные тормозящие сигналы появляются на каждом уровне синаптического переключения, например в: (1) ядрах заднего столба продолговатого мозга; (2) вентробазальных ядрах таламуса; (3) непосредственно в коре. На каждом из этих уровней латеральное торможение помогает блокировать боковое распространение возбуждающего сигнала. В результате формируются пути, проводящие возбуждение, а диффузная активация большей части окружения блокируется. Этот эффект демонстрируется двумя красными кривыми на рис. 47–10, свидетельствующими о полном разделении путей возбуждения при высокой интенсивности латерального торможения.

Передача быстроизменяющихся и повторяющихся сенсорных сигналов. Система задних столбов имеет также особое значение для информирования сенсорных нервных центров о быстроизменяющихся условиях на периферии. На основании регистрируемых потенциалов действия эта система может распознавать изменения стимулов, происходящие в течение всего 1/400 сек.

Ощущение вибрации. Сигналы, воспринимаемые как вибрация, характеризуются высокой

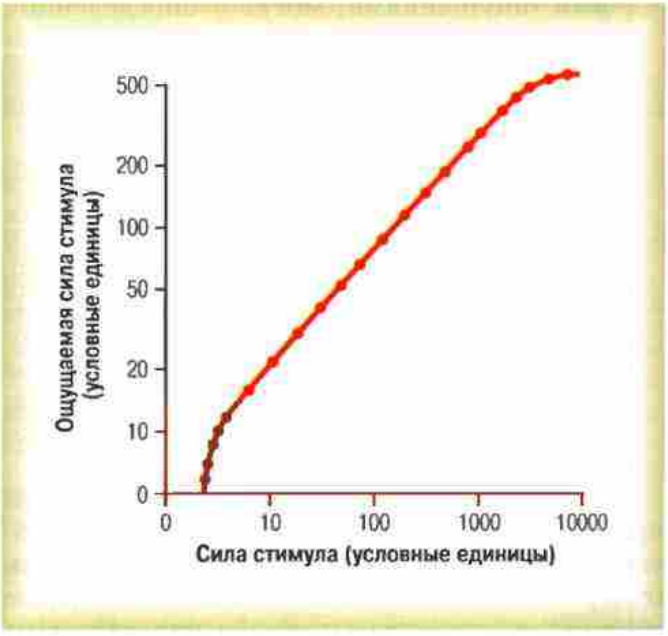


Рис. 47–11

Графическое представление отношения между фактической силой стимула и ее психической интерпретацией, характерные для степенного закона. Обратите внимание, что степенной закон не действует как при очень слабых, так и при очень сильных стимулах

частотой вплоть до 700 Гц. Высокочастотная вибрация связана с возбуждением телец Пачини в коже и более глубоких тканях, а низкочастотная вибрация (ниже 200 Гц) может восприниматься и тельцами Мейсснера. Эти сигналы передаются только по системе задних столбов. По этой причине проверка чувствительности к вибрации на разных участках тела (например, путем приложения к этим участкам камертона) обычно используется неврологами как важный метод тестирования функциональной целостности заднего столба.

Интерпретация интенсивности сенсорного стимула

Основной целью большинства сенсорных стимулов является информирование высших отделов нервной системы о состоянии тела и его окружения. Необходимо кратко обсудить некоторые закономерности, связанные с передачей информации об *интенсивности сенсорного стимула* к более высоким уровням нервной системы.

Первый вопрос, требующий ответа: как удается сенсорной системе различать сигналы очень разной интенсивности? Например, слуховая система может обнаруживать и самый слабый шепот, и звук взрыва, несмотря на то, что различие интенсивности звука в этих случаях превышает 10 млрд раз. Глаза могут видеть изображение при изменениях интенсивности света в пределах до полумиллиона раз, а кожа может обнаруживать различия в давлении от 10000 до 100000 раз.

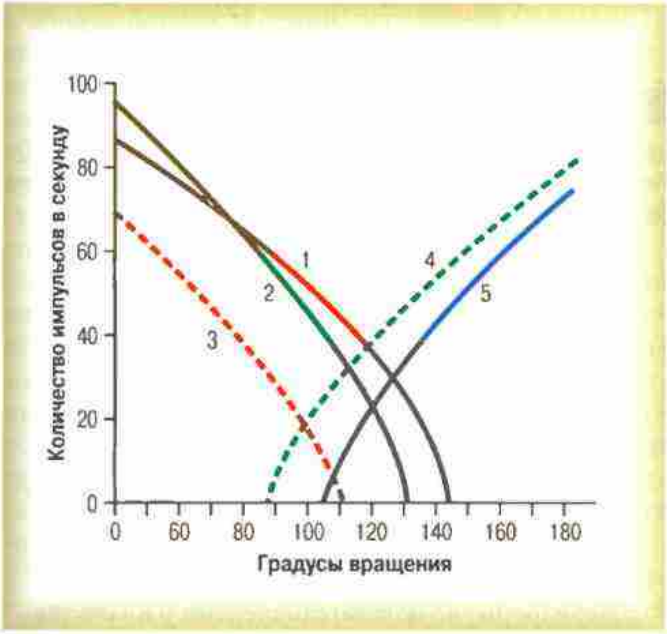


Рис. 47–12

Типы ответов пяти разных таламических нейронов вентробазального комплекса таламуса при движении коленного сустава в пределах диапазона его вращения [Mountcastle V.B., Poggie G.F., Werner G. The relation of thalamic cell response to peripheral stimuli varied over an intensive continuum. J Neurophysiol 26:807, 1963]

Отчасти эти эффекты может объяснить рис. 46–4, демонстрирующий зависимость между амплитудой возникающего в тельце Пачини рецепторного потенциала и интенсивностью вызвавшего его сенсорного стимула. В диапазоне низких интенсивностей даже незначительные изменения силы стимула сопровождаются заметным увеличением рецепторного потенциала, тогда как в области сильных стимулов отмечается лишь незначительное дополнительное увеличение рецепторного потенциала в ответ на такой же прирост интенсивности раздражителя. Таким образом, тельце Пачини позволяет точно оценивать мельчайшие изменения силы слабого стимула, но при действии сильных стимулов для получения такого же *изменения* рецепторного потенциала изменение силы стимула должно быть гораздо выше.

Механизм преобразования звуковой энергии в рецепторном аппарате улитки демонстрирует еще один метод различения градаций интенсивности стимула. При слабой интенсивности звука стимулируются только те волосковые клетки, которые находятся в зоне максимальной звуковой вибрации определенного участка основной мембраны. Увеличение интенсивности звука ведет к стимуляции большого числа дополнительных волосковых клеток по обе стороны от максимально вибрирующего участка. Так сигналы передаются по все большему числу нервных волокон, что является другим механизмом информации центральной нервной системы об интенсивности стимула. Этот механизм наряду с прямым влиянием силы стимула на частоту импульсов в каждом нервном волокне, а также несколько других механизмов позволяют некоторым сенсорным системам работать с достаточной точностью при уровнях интенсивности стимулов, отличающихся друг от друга в миллионы раз.

Важность широкого диапазона интенсивности сенсорного восприятия. Без такого громадного диапазона интенсивности сенсорного восприятия, которым мы обладаем, различные сенсорные системы гораздо чаще оценивали бы ситуацию неправильно. Демонстрацией этого являются результаты, которые получают большинство людей при фотографировании, если они пытаются отрегулировать экспозицию без экспонометра. При интуитивной оценке интенсивности света человек почти всегда передерживает пленку в яркие дни и сильно недодерживает ее в сумерках. Однако собственные глаза человека способны отчетливо различать детали зрительных объектов и при ярком солнечном свете, и в сумерках; камера же не может сделать этого без специальных приспособлений из-за узкого критического диапазона интенсивности света, необходимого для надлежащей экспозиции пленки.

Оценка интенсивности стимула

Закон Вебера–Фехнера – обнаружение коэффициента силы стимула. В середине 1800-х годов сначала Вебер, позже Фехнер пришли к заключению о том, что субъективно воспринимаемые *изменения силы*

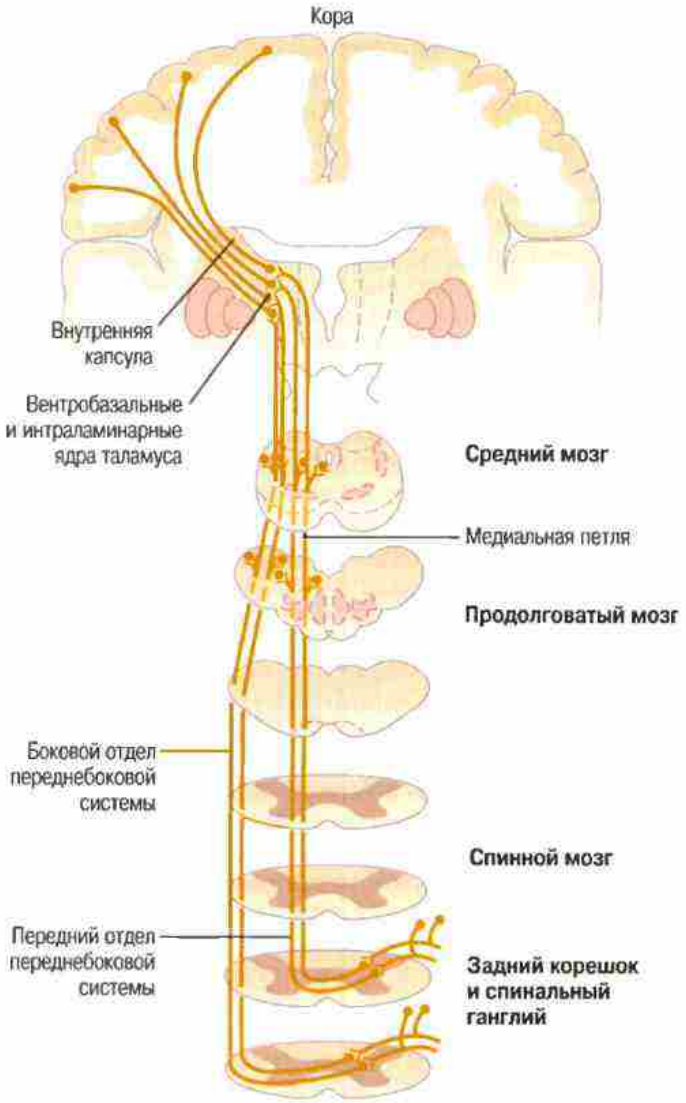


Рис. 47–13

Передний и боковой отделы переднебоковой системы

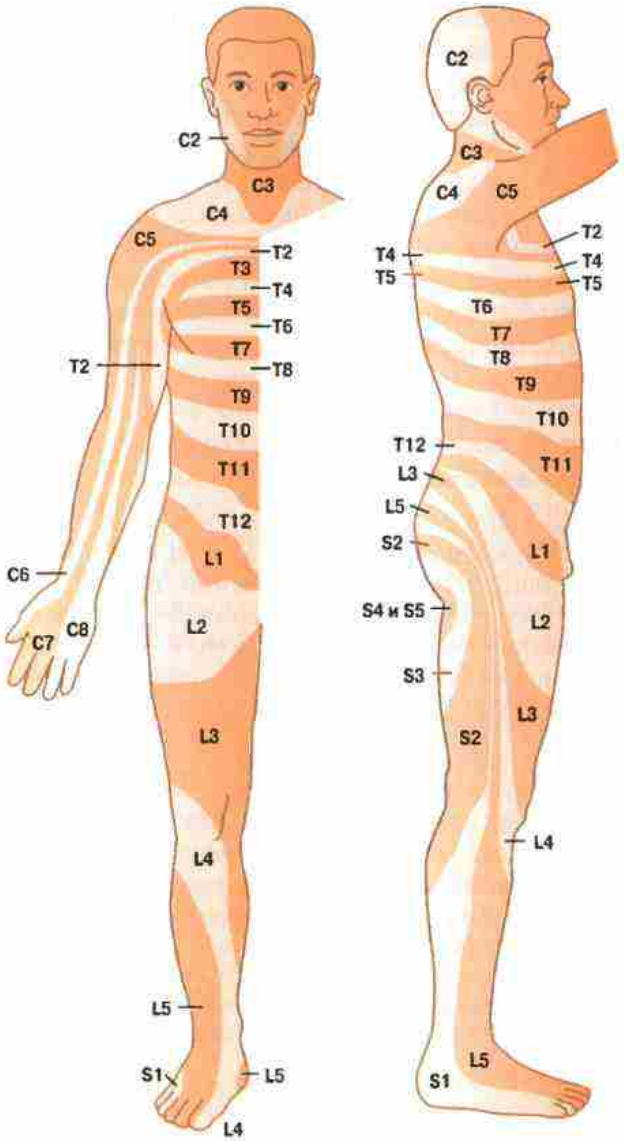


Рис. 47–14

Дерматомы (предоставлено Charles C. Thomas, Publisher, Ltd., Springfield, Illinois) [Grinker R.R., Sahs A.L. Neurology, 6th ed. Springfield, I.L.: Charles C. Thomas, 1966; с измен.]

стимула примерно пропорциональны логарифму силы стимула. Например, минимальная прибавка веса, которую может почувствовать человек, удерживающий в руке вес 30 г, равна 1 г. Если человек держит вес 300 г, минимальная прибавка веса, которую он может обнаружить, равна 10 г. Таким образом, *коэффициент* изменения силы стимула, необходимого для обнаружения этого изменения, по существу, остается постоянной величиной (примерно 1 : 30), что соответствует логарифмическому принципу. Математически это можно выразить следующим образом:

$$\text{Ощущаемая сила сигнала} = \text{Log (Стимул)} + \text{Константа}.$$

Недавно стало очевидным, что принцип Вебера–Фехнера количественно точен только для значительных интенсивностей зрительных, слуховых и кожных ощущений и плохо приложим к большинству других типов сенсорной информации. И все же принцип Вебера–Фехнера достоин внимания и его следует запомнить, поскольку он подчеркивает: чем больше интенсивность основного сенсорного ощущения, тем больше должно быть изменение этой интенсивности для осознанного его обнаружения.

Степенной закон. Другой попыткой психофизиологов найти подходящее математическое соотношение является следующая формула, известная как степенной закон.

$$\text{Ощущаемая сила сигнала} = K \times (\text{Стимул} - k)^{y}.$$

В этой формуле показатель степени y и константы K и k различны для каждого типа ощущения.

Если соответствующие степенному закону отношения между фактической силой стимула и ее интерпретацией изобразить графически с использованием двойных логарифмических координат (рис. 47–11), то при известных количественных значениях констант y, K и k можно достичь линейного отношения в большом диа-

пазоне интенсивностей почти для любого типа сенсорного восприятия.

Чувство положения

Чувство положения часто называют также *проприоцептивным чувством*. Его можно разделить на два подтипа: (1) *чувство статического положения*, которое означает сознательное восприятие ориентации различных частей тела по отношению друг к другу; (2) *чувство скорости движения*, также называемое *кинестезией*, или *динамической проприорецепцией*.

Сенсорные рецепторы положения. Осознание статического и динамического положения тела зависит от информации об уровнях углового положения всех суставов во всех плоскостях и скоростях его изменения. Следовательно, для ощущения положения используются совместно множество различных типов рецепторов, помогающих определить угловое положение суставов. Участвуют в этом и тактильные рецепторы кожи, и глубже расположенные околосуставные рецепторы. Полагают, что до 50% ощущений положения пальцев рук связаны с кожными рецепторами, которых здесь великое множество. Наоборот, для большинства крупных суставов тела более важны глубокие рецепторы.

Для определения углового положения суставов в пределах умеренных диапазонов движения одними из самых важных рецепторов являются *мышечные веретена*. Они также чрезвычайно важны в осуществлении регуляции мышечных движений. Как мы увидим в главе 54, при изменении угла сустава одни мышцы напрягаются, а натяжение других ослабевает. Информация об общем растяжении от мышечных веретен передается в вычислительную систему спинного мозга и более высоких областей системы задних столбов для оценки суставных углов.

При крайних угловых отклонениях суставов дополнительным важным фактором в определении их положения является растяжение связок и глубоких тканей вокруг сустава. К сенсорным окончаниям, используемым для этого, относят тельца Пачини, окончания Руффини и рецепторы, подобные сухожильным рецепторам Гольджи, расположенные в сухожилиях мышц.

Тельца Пачини и мышечные веретена особенно приспособлены для обнаружения быстрых изменений. Вероятно, эти рецепторы в наибольшей степени ответственны за определение скорости движения.

Обработка информации о положении системой задних столбов/медиальной петли. Согласно рис. 47–12, существуют две категории *таламических нейронов*, реагирующих на вращение суставов: (1) максимально стимулируемые при полном развороте; (2) максимально стимулируемые при минимальном развороте. Таким образом, сигналы от отдельных рецепторов участвуют в информировании высших нервных центров о том, как вращается каждый из суставов.

Передача сенсорных сигналов в переднебоковом пути

Переднебоковой путь в отличие от заднестолбового пути передает сенсорные сигналы, не требующие точной локализации их источника и тонкого различения градаций интенсивности сигнала. К таким типам сигналов относят боль, тепло, холод, грубые тактильные раздражения, щекотку, зуд и сигналы, вызывающие сексуальные ощущения. Болевые и температурные ощущения будут обсуждаться подробно в главе 48.

Анатомия переднебокового пути

Волокна переднебокового пути спинного мозга исходят главным образом из I, IV, V и VI пластин задних рогов спинного мозга (см. рис. 47–2). В этих пластинах заканчиваются многие сенсорные нервные волокна задних корешков сразу после их входа в спинной мозг.

Как показано на рис. 47–13, переднебоковые волокна тут же пересекаются в *передней комиссуре* спинного мозга, переходя на противоположную сторону в передний и боковой столбы белого вещества спинного мозга, где поворачивают и восходят к головному мозгу в виде *передних* и *боковых спиноталамических трактов*.

Спиноталамические тракты формируют концевые синаптические связи главным образом в двух образованиях головного мозга: (1) повсюду в *ядрах ретикулярной формации ствола мозга*; (2) в двух различных ядерных комплексах таламуса — в ядрах *вентробазального комплекса* и *во внутрипластинчатых ядрах*. В целом тактильные сигналы передаются, как правило, в вентробазальный комплекс, заканчиваясь в некоторых из тех же таламических ядер, где заканчиваются тактильные сигналы заднего столба. Отсюда сигналы передаются к соматосенсорной коре наряду с сигналами от задних столбов.

Лишь небольшая часть болевых сигналов проецируется непосредственно на вентробазальный комплекс таламуса. Большинство болевых сигналов заканчиваются в ядрах ретикулярной формации ствола мозга и оттуда передаются к внутрипластинчатым ядрам таламуса, где болевые сигналы в дальнейшем обрабатываются (см. главу 48).

Особенности передачи возбуждения в переднебоковом пути. В целом, к проведению по переднебоковому пути приложимы те же принципы, что и к проведению по пути задних столбов/медиальной петли, за исключением следующих различий: (1) скорости проведения составляют от 1/3 до

1/2 скоростей проведения в системе задних столбов/медиальной петли , колеблясь между 8 и 40 м/сек; (2) степень пространственной локализации сигналов низкая; (3) градации интенсивности также менее точны (большинство ощущений распознаются в пределах 10–20 градаций силы, а не всех 100 градаций, характерных для заднестолбовой системы); (4) способность проводить быстроизменяющиеся или быстроповторяющиеся сигналы выражена слабо.

Итак, переднебоковая система является более грубым типом системы передачи инормации по сравнению с системой задних столбов/медиальной петли. Несмотря на это, некоторые модальности ощущений передаются только по этому пути, например боль, температура, щекотка, зуд и сексуальные ощущения.

Некоторые особые аспекты соматосенсорной функции

Функция таламуса в соматических ощущениях

При разрушении соматосенсорной коры человек теряет в основном способность к тонкому различению тактильных сигналов, но в небольшой степени грубая тактильная чувствительность в итоге восстанавливается. Следовательно, можно предположить, что на уровне таламуса (как и других нижележащих центров) имеется небольшая способность различать тактильные ощущения, хотя обычно таламус функционирует главным образом как станция передачи этого типа информации к коре.

Наоборот, потеря соматосенсорной коры оказывает лишь незначительное влияние на восприятие ощущения боли и умеренное влияние на восприятие температуры. В связи с этим есть веские основания полагать, что ствол мозга, таламус и другие связанные с ними базальные области мозга играют доминирующую роль в различении этих типов чувствительности. Интересно, что эти виды чувствительности появились на очень ранних стадиях филогенетического развития у животных, тогда как тонкие тактильные ощущения и соматосенсорная кора возникли лишь на поздних этапах развития.

Корковый контроль сенсорной чувствительности. Кортикофугальные сигналы

Кроме соматосенсорных сигналов, передаваемых с периферии в головной мозг, кора посылает так называемые *кортикофугальные сигналы* в обратном направлении к нижерасположенным сенсорным релейным центрам таламуса, продолговатого и спинного мозга. Эти сигналы регулируют уровень чувствительности сенсорного входа.

Кортикофугальные сигналы почти полностью тормозные, поэтому, если активность сенсорного входа становится слишком высокой, они автоматически снижают передачу в переключающих ядрах. В результате происходит следующее. Во-первых, уменьшается латеральное распространение сенсорных сигналов к соседним нейронам и, следовательно, увеличивается контраст при передаче сигнала. Во-вторых, сенсорная система удерживается в диапазоне чувствительности, необходимом для ее нормального функционирования, т.е. чувствительность не должна быть ни такой низкой, что сигналы становятся неэффективными, ни столь высокой, что система перевозбуждается, выходя за пределы своей способности дифференцировать особенности сенсорных сигналов. Этот принцип кортикофугальной регуляции сенсорного входа используется всеми сенсорными системами, а не только соматической системой, что объясняется в следующих главах.

Сегментарные поля ощущений. Дерматомы

Каждый спинальный нерв иннервирует сегментарное поле кожи, называемое *дерматомом*. На рис. 47–14 различные дерматомы показаны так, будто есть отчетливые границы между соседними дерматомами, что далеко от истины, поскольку существует значительное перекрытие одного сегмента другим.

На рисунке видно, что анальная область тела находится в дерматоме наиболее дистального сегмента спинного мозга — дерматоме S5. У эмбриона это хвостовая область и наиболее дистальная часть тела. Согласно дерматомной карте, ноги эмбриологически происходят из поясничных и верхних крестцовых сегментов (от L2 до S3), а не от дистальных крестцовых сегментов. Дерматомную карту, представленную на рис. 47–14, можно использовать для определения уровня поражения спинного мозга по возникающему в результате нарушению чувствительности на периферии.

Литература

Bosco G., Poppele R.E. Proprioception from a spinocerebel-lar perspective. Physiol Rev 81:539, 2001.

Chen R., Cohen L.G., Hallett M. Nervous system reorganization following injury. Neuroscience 111(4):761, 2002.

Cohen Y.E., Andersen R.A. A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. Nat Rev Neurosci 3:553, 2002.

Craig A.D. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. Annu Rev Neurosci 26:1, 2003.

Foeller E., Feldman D.E. Synaptic basis for developmental plasticity in somatosensory cortex. Curr Opin Neurobiol 14:89, 2004.

Haines D.E. Fundamental Neuroscience. New York: Churchill Livingstone, 1997.

Haines D.E., Lancon J.A. Review of Neuroscience. New York: Churchill Livingstone, 2003.

Ivry R.B., Spencer R.M. The neural representation of time. Curr Opin Neurobiol 14:225, 2004.

Janig W., Baron R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? Lancet Neurol 2:687, 2003.

Jeannerod M. The mechanism of self-recognition in humans. Behav Brain Res 142:1, 2003.

Johnson K.O. The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. Curr Opin Neurobiol 11:455, 2001.

Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. Principles of Neural Science, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Lumb B.M. Hypothalamic and midbrain circuitry that distinguishes between escapable and inescapable pain. News Physiol Sci 19:22,2004.

Maravita A., Spence C., Driver J. Multisensory integration and the body schema: close to hand and within reach. Curr Biol 13:R531, 2003.

Pears S., Jackson S.R. Cognitive neuroscience: vision and touch are constant companions. Curr Biol 14:R349, 2004.

Petersen C.C. The barrel cortex-integrating molecular, cellular and systems physiology. Pflugers Arch 447:126, 2003.

Pouget A., Deneve S., Duhamel J.R. A computational perspective on the neural basis of multisensory spatial representations. Nat Rev Neurosci 3:741, 2002.

Sommer M.A. The role of the thalamus in motor control. Curr Opin Neurobiol 13:663, 2003.

Suga N., Ma X. Multiparametric corticofugal modulation and plasticity in the auditory system. Nat Rev Neurosci 4:783, 2003.

Thaut M.H. Neural basis of rhythmic timing networks in the human brain. Ann N Y Acad Sci 999:364, 2003.

Соматосенсорная система: II. Боль, головная боль и температурные ощущения

Многие болезни сопровождаются болевыми ощущениями. Более того, возможность диагностировать различные болезни в значительной степени зависит от знаний врача о качествах боли. Первая часть этой главы посвящена в основном боли и физиологическим обоснованиям некоторых связанных с ней клинических феноменов.

Боль – защитный механизм. Боль появляется всякий раз при повреждении какой-либо ткани, и это побуждает человека к действиям, способствующим удалению болевого стимула. Даже если человек просто долго сидит, это может вызвать деструкцию ткани в связи с нарушением кровотока в коже, где она сдавливается под весом тела. Когда в результате ишемии появляется болезненность кожи, человек обычно подсознательно меняет положение тела. Но при потере болевой чувствительности, например после повреждения спинного мозга, человек не ощутит боли и, следовательно, не будет менять положения. Вскоре это приведет к полному разрушению и отторжению кожи в областях давления.

Типы боли и их особенности. Быстрая боль и медленная боль

Боль подразделяют на два основных типа: *быстрая боль* и *медленная боль*. Ощущение быстрой боли возникает примерно через 0,1 сек после начала действия болевого стимула, тогда как медленная боль начинается лишь через 1 сек или более, затем медленно нарастает в течение многих секунд, а иногда даже минут. В данной главе мы увидим, что для этих двух типов боли пути проведения различны, и каждый из них имеет специфические особенности.

Для быстрой боли существуют многие альтернативные названия, например *пронизывающая боль, колющая боль, острая боль, электрическая боль*. Этот тип боли чувствуют при проколе кожи иглой, порезе ножом или при ее сильном ожоге. Быстрая боль также ощущается при электрическом поражении кожи. В большинстве случаев ощущение быстрой пронизывающей боли не возникает при повреждении более глубоких тканей тела.

Медленная боль также имеет много названий, например *жгучая боль, ноющая боль, пульсирующая боль, тошнотворная боль* и *хроническая боль*. Этот тип боли обычно связан с *разрушением ткани* и может привести к длительному, невыносимому страданию. Такая боль может возникнуть как в коже, так и почти в любой глубоко расположенной ткани или органе.

Болевые рецепторы и их стимуляция

Болевые рецепторы – свободные нервные окончания. Все болевые рецепторы в коже и других тканях являются свободными нервными окончаниями. Они широко распространены в *поверхностных слоях кожи*, а также в некоторых внутренних тканях, например в *надкостнице, стенках артерий, суставных поверхностях, серпе и намете* свода черепа. В других глубоких тканях болевые окончания встречаются редко; тем не менее, в большинстве этих областей любое широко распространенное тканевое повреждение может вызвать медленную (хроническую) боль.

Три типа стимулов возбуждают болевые рецепторы: механические, термические и химические. Боль может возникать под действием разных стимулов — *механических, термических* и *химических.* Обычно быстрая (острая) боль вызывается механическими и термическими раздражителями, тогда как медленную боль могут вызвать все три типа стимулов. К химическим веществам, вызывающим боль, относят *брадикинин, серотонин, гистамин, ионы калия, кислоты, ацетилхолин* и *протеолитические ферменты.* Кроме того, *простагландины* и *вещество Р*, не возбуждая болевые рецепторы непосредственно, повышают их чувствительность к болевым раздражителям. Химические вещества играют особо важную роль в развитии медленной, мучительной боли, возникающей после повреждения ткани.

Болевым рецепторам не свойственна адаптация. В отличие от большинства других сенсорных рецепторов болевые рецепторы практически не адаптируются. Наоборот, при определенных условиях на фоне длительно действующего болевого стимула возбуждение болевых волокон прогрессивно нарастает; это особенно характерно для медленной, ноющей, сопровождающейся тошнотой боли. Такое увеличение чувствительности называется *гипералгезией.* Легко понять важность отсутствия адаптации болевых рецепторов, поскольку это позволяет информировать человека о наличии повреждающего ткани стимула на протяжении всего периода его действия.

Скорость поражения ткани как болевой раздражитель

Согласно рис. 48–1, обычный человек начинает ощущать боль при нагревании кожи до температуры выше 45°С. При этой же температуре начинается повреждение ткани, и, если температура остается выше этого уровня неопределенно долго, ткань разрушится. Поэтому боль, возникающая при нагревании, тесно коррелирует не со степенью уже произошедшего повреждения

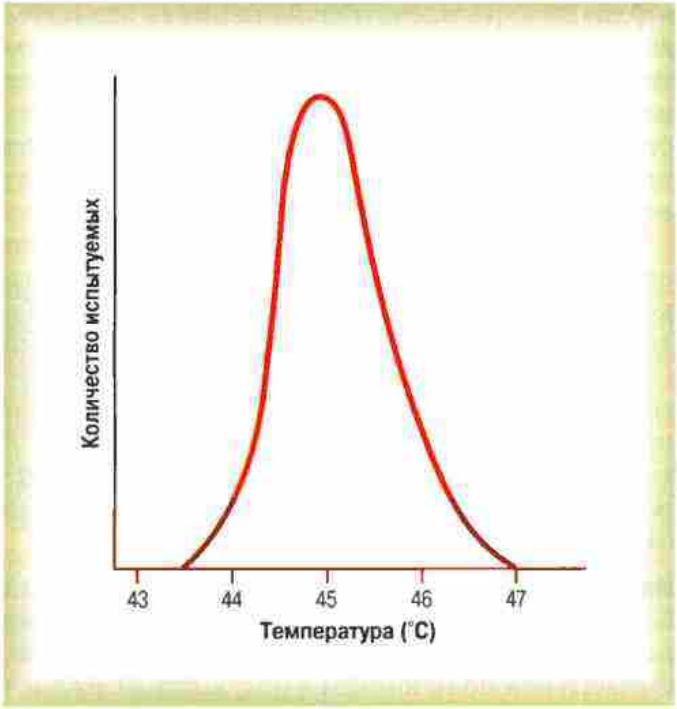


Рис. 48–1

Полученная на основании исследования большого числа людей кривая распределения, демонстрирующая минимальную температуру кожи, вызывающую боль [Hardy D.J. Nature of pain. J Clin Epidemiol 4:22, 1956; измен.]

ткани, а *со скоростью развития тканевого повреждения.*

Тесная корреляция между интенсивностью боли и скоростью повреждения ткани характерна и для болевых ощущений, связанных с другими причинами, например с бактериальным инфицированием, ишемией или ушибом ткани и др.

Особое значение химических болевых стимулов во время тканевого поражения. При подкожном введении экстрактов из поврежденной ткани возникает интенсивная боль. В этих экстрактах можно обнаружить большинство из ранее перечисленных химических веществ, возбуждающих болевые рецепторы. Одним из наиболее болезненных является *брадикинин.* Многие исследователи полагают, что брадикинин — самый важный агент, ответственный за возникновение боли при тканевом повреждении. Интенсивность болевых ощущений коррелирует также с местным увеличением концентрации ионов калия или увеличением количества протеолитических ферментов, непосредственно действующих на нервные окончания и вызывающих боль в связи с повышением ионной проницаемости их мембран.

Тканевая ишемия как причина боли. При блокаде кровотока ткань часто в течение нескольких минут становится очень болезненной, и чем выше скорость тканевого метаболизма, тем быстрее развивается боль. Например, после наложения манжеты для измерения кровяного давления на

верхнюю часть плеча и наполнения ее воздухом до полного прекращения артериального кровотока сокращение мышц предплечья может иногда вызвать боль через 15–20 сек. При отсутствии мышечных сокращений боль может не появиться в течение 3–4 мин, несмотря на полное отсутствие кровотока.

Одной из предполагаемых причин боли во время ишемии является накопление большого количества молочной кислоты, образующейся в тканях вследствие анаэробного метаболизма (метаболизма без кислорода). Вероятно, и другие химические агенты, например брадикинин и протеолитические ферменты, формируются в тканях при поражении клеток и наряду с молочной кислотой стимулируют болевые нервные окончания.

Мышечный спазм как причина боли. Частой причиной боли является *мышечный спазм*, лежащий в основе многих клинических болевых синдромов. Отчасти эта боль является результатом прямого влияния мышечного спазма на механочувствительные болевые рецепторы, но возможно также, что она связана со сдавлением кровеносных сосудов и развитием ишемии. Кроме того, спазм увеличивает скорость метаболизма в мышечной ткани, усиливая таким образом относительную ишемию и создавая идеальные условия для выделения химических веществ, вызывающих боль.

Два пути передачи болевых сигналов в центральную нервную систему

Хотя все болевые рецепторы являются свободными нервными окончаниями, они используют два раздельных пути для передачи сигналов в центральную нервную систему. Эти пути в основном соответствуют двум типам боли: *путь быстрой (острой) боли* и *путь медленной (хронической) боли.*

Периферические болевые волокна — быстрые и медленные. Сигналы быстрой (острой) боли возникают при действии механических и термических раздражителей и передаются по периферическим нервам к спинному мозгу тонкими волокнами типа Aδ со скоростью от 6 до 30 м/сек. Наоборот, медленная (хроническая) боль вызывается в основном химическими болевыми стимулами, но иногда — длительно действующими механическими и тепловыми раздражителями. Этот тип боли передается к спинному мозгу волокнами типа С со скоростью 0,5–2 м/сек. В связи с этой двойной системой болевой иннервации в ответ на внезапный болевой стимул часто возникает двойственное болевое ощущение: быстрая (острая) боль, передаваемая в мозг волокнами типа Aδ, и примерно через секунду развивается медленная боль, которая передается волокнами типа С. Острая боль быстро информирует о повреждающем влиянии и, следовательно, играет важную роль в инициации немедленной реакции человека, позволяющей ему устраниться от стимула. Медленная боль со временем обычно усиливается. Это ощущение в итоге вызывает невыносимые страдания, свя-

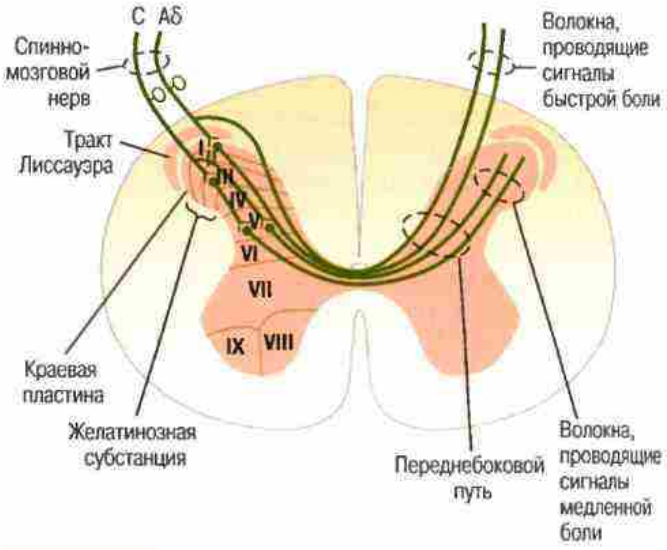


Рис. 48–2

Передача сигналов быстрой (острой) и медленной (хронической) боли в спинной мозг и через него в головной мозг

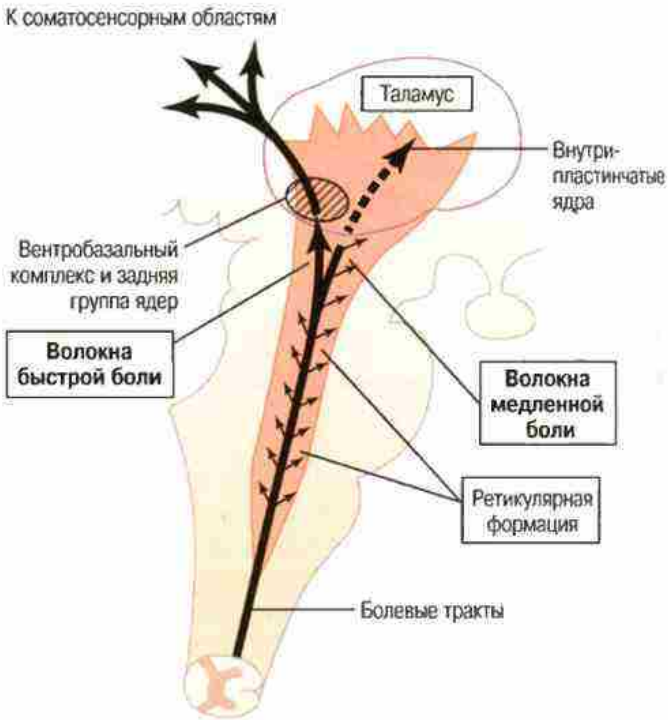


Рис. 48–3

Передача болевых сигналов в ствол мозга, таламус и кору большого мозга по пути проведения быстрой (острой) боли и медленной (хронической) боли

занные с длительной болью, и заставляет человека делать все возможное, чтобы удалить источник боли.

Войдя в спинной мозг через его задние корешки, болевые волокна заканчиваются на переключающих нейронах задних рогов. Здесь, как видно на рис. 48–2 и 48–3, также есть две системы обработки болевых сигналов на их пути в головной мозг.

Два пути болевых сигналов в спинном мозге и мозговом стволе. Неоспиноталамический и палеоспиноталамический тракты

После входа в спинной мозг болевые сигналы направляются в головной мозг по двум путям: (1) неоспиноталамическому тракту; (2) палеоспиноталамическому тракту.

Неоспиноталамический тракт для проведения быстрой боли. Быстрые болевые волокна типа Aδ передают главным образом сигналы механической и острой термической боли. Они заканчиваются в основном на уровне I пластины (краевой) заднего рога, как показано на рис. 48–2, и возбуждают нейроны второго порядка неоспиноталамического тракта. Они дают начало длинным волокнам, которые сразу же переходят на противоположную сторону спинного мозга через переднюю комиссуру и затем поднимаются вверх к головному мозгу в составе переднебоковых столбов.

Окончание неоспиноталамического тракта в стволе мозга и в таламусе. Немногие волокна неоспиноталамического тракта заканчиваются в ретикулярных областях ствола мозга, но большинство проходят весь путь к таламусу без перерыва, заканчиваясь в вентробазальном комплексе вместе с трактом задних столбов/медиальной петли для тактильных ощущений (см. главу 47). Небольшое число волокон переключается также в задней группе ядер таламуса. Из этих таламических областей сигналы передаются к другим областям основания мозга, а также к соматосенсорной коре.

Способность нервной системы локализовать источник быстрой боли в организме. Источник быстрой (острой) боли в разных частях тела локализуется гораздо точнее, чем источник медленной (хронической) боли. Однако если стимулируются только болевые рецепторы без одновременного возбуждения тактильных, быстрая боль тоже плохо локализуется, часто лишь в пределах 10 см от стимулируемой зоны. Если же одновременно стимулируются тактильные рецепторы, возбуждающие систему задних столбов/медиальной петли, то возможна практически точная локализация.

Глутамат — возможный нейромедиатор волокон быстрой боли. Полагают, что окончания болевых волокон типа Aδ в спинном мозге выделяют медиатор *глутамат*. Это один из наиболее широко распространенных возбуждающих медиаторов в центральной нервной системе, длительность действия которого составляет лишь несколько миллисекунд.

Палеоспинальный путь передачи сигналов медленной боли. Палеоспинальный путь представляет собой гораздо более старую систему и проводит сигналы медленной (хронической) боли, поступающие в центральную нервную систему в основном по болевым волокнам типа C, хотя небольшая их часть проводится также по волокнам типа Aδ. Периферические волокна этого пути почти полностью заканчиваются во II и III пластинах задних рогов спинного мозга, называемых *желатинозой субстанцией*. На рис. 48–2 это демонстрируется ходом волокон типа C, расположенных латерально в большинстве задних корешков. Затем большинство сигналов в пределах самого заднего рога проходят через один или большее количество дополнительных нейронов с короткими аксонами, затем входят в основном в V пластину того же заднего рога. Последние нейроны этой цепочки дают начало длинным аксонам, которые обычно вместе с волокнами пути проведения быстрой боли проходят через переднюю комиссуру на противоположную сторону спинного мозга, а затем поднимаются к головному мозгу в составе переднелатерального пути.

Вещество P — вероятный нейромедиатор волокон типа C для проведения сигналов медленной боли. Согласно экспериментальным данным, терминали болевых волокон типа C, входящие в спинной мозг, секретируют в качестве медиатора и глутамат, и вещество P. Глутамат начинает действовать сразу же, и его действие длится в течение лишь нескольких миллисекунд. Вещество P выделяется гораздо медленнее, и концентрация его нарастает в течение нескольких секунд или даже минут. Считают, что двойственное болевое ощущение, возникающее после булавочного укола, отчасти связано с тем фактом, что глутамат передает ощущение быстрой боли, тогда как действие вещества P приводит к сдвинутому по времени ощущению. Несмотря на то, что детали еще неизвестны, полагают, что глутамат в наибольшей степени вовлечен в проведение в центральную нервную систему быстрой боли, а вещество P — медленной боли.

Проекция палеоспиноталамического пути (сигналы медленной боли) в ствол мозга и таламус. Палеоспиноталамический путь проведения медленной (хронической) боли широко распределяется в стволе мозга, заканчиваясь в большой

области (красный цвет на рис. 48–3). Лишь от 1/10 до 1/4 волокон этого тракта проходят весь путь до таламуса, большинство же волокон заканчиваются в одной из трех областей: (1) *ядрах ретикулярной формации* продолговатого мозга, моста и среднего мозга; (2) *тектальной области* среднего мозга под верхними и нижними буграми четверохолмия; (3) в *сером веществе вокруг водопровода* среднего мозга. Эти три нижние области головного мозга, по-видимому, важны для ощущения мучительной боли, поскольку после перерезки, отделяющей средний мозг от вышележащих отделов с целью блокады проведения болевых сигналов в большой мозг, животные при травме любой части тела демонстрируют несомненные признаки страдания. Из болевых областей ствола мозга множество нейронов с короткими аксонами передают болевые сигналы вверх во внутрипластинчатые и вентролатеральные ядра таламуса, в некоторые отделы гипоталамуса и другие области основания головного мозга.

Очень слабая способность нервной системы к точной локализации источника сигналов медленной боли. Боль, передаваемая по палеоспиноталамическому пути, очень плохо локализуется. Так, источник медленной (хронической) боли обычно можно локализовать только в большой части тела, например в руке или ноге, но нельзя точно определить специфическую болевую точку на этой руке или ноге. Данная особенность объясняется мультисинаптическими диффузными связями этого пути и помогает понять, почему больные часто затрудняются локализовать источник некоторых хронических типов болей.

Функция ретикулярной формации, таламуса и коры большого мозга в оценке боли. Полное удаление соматосенсорной коры большого мозга не устраняет способности животного ощущать боль. Следовательно, возможно, что болевые импульсы, поступающие в ретикулярную формацию мозгового ствола, таламус и другие центры нижних отделов головного мозга, вызывают осознанное восприятие боли. Это не означает, что кора большого мозга не играет никакой роли в нормальной оценке боли. Электрическое раздражение корковых соматосенсорных областей сопровождается ощущением умеренной боли у человека, но это справедливо в отношении лишь примерно 3% стимулируемых точек. Однако даже если болевое ощущение является в основном функцией нижерасположенных центров, полагают, что кора играет особо важную роль в оценке качества боли.

Особая способность болевых сигналов повышать общую возбудимость головного мозга. Электрическая стимуляция областей *ретикулярной формации мозгового ствола* и *внутрипластинчатых ядер таламуса*, где оканчиваются пути, проводящие сигналы медленной мучительной боли, оказывает мощное возбуждающее влияние на нервную активность всех областей головного мозга. Фактически эти две области входят в состав основной возбуждающей системы головного мозга (см. главу 59). Это объясняет, почему человек практически не может заснуть при наличии у него сильной боли.

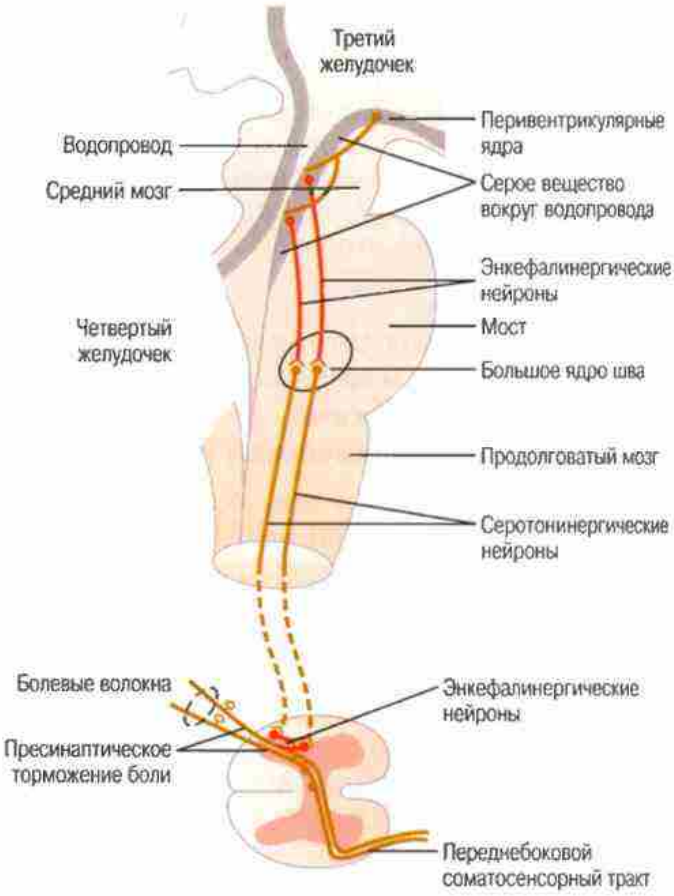


Рис. 48–4

Обезболивающая система головного и спинного мозга. Показано торможение входящих болевых сигналов на уровне спинного мозга и наличие энкефалин-секретирующих нейронов, подавляющих болевые сигналы как на уровне спинного мозга, так и на уровне ствола мозга

Хирургическое прерывание болевых путей. При наличии у человека сильной, не поддающейся лечению боли (иногда в результате быстрораспространяющегося рака), ее необходимо облегчить. С этой целью можно прервать нервные болевые пути в любой из нескольких областей. Если источник боли расположен в нижней части тела, боль часто облегчается на период от нескольких недель до нескольких месяцев с помощью *хордотомии* на уровне грудного отдела спинного мозга. Для этого спинной мозг на стороне, противоположной боли, частично перерезается в его *переднебоковом квадранте*, что прерывает переднебоковой чувствительный путь. Однако хордотомия не всегда облегчает боль по двум причинам. Во-первых, многие болевые волокна от

верхней части тела не переходят на противоположную сторону спинного мозга до тех пор, пока не достигнут головного мозга, а при хордотомии эти волокна не перерезаются. Во-вторых, через несколько месяцев боль часто возвращается, отчасти в результате сенситизации других путей, которые в норме слишком незначительны и потому неэффективны (например, небольшое число волокон в заднебоковой части спинного мозга). Для облегчения боли экспериментально разработана другая хирургическая процедура, использующая катетеризацию специфических болевых областей во внутрипластинчатых ядрах таламуса, что часто облегчает мучительную боль, в то же время не изменяя восприятие острой боли — важного защитного механизма.

Система подавления боли (аналгезия) головного и спинного мозга

Степень реакции человека на боль сильно варьирует. Отчасти это связано с возможностью самого головного мозга подавлять входящие в нервную систему болевые сигналы путем активации так называемой *системы аналгезии* (*обезболивания*).

Обезболивающая система показана на рис. 48–4. В ней выделяют три главных компонента: (1) области *серого вещества* среднего мозга и верхней части моста *вокруг водопровода* и *прилежащих частей третьего и четвертого желудочков мозга*. Нейроны этих областей посылают сигналы к (2) *большому ядру шва*, представляющему собой тонкое ядро, расположенное по средней линии нижней части моста и верхней части продолговатого мозга, и к *ретикулярному парагигантоклеточному ядру*, расположенному латерально в продолговатом мозге. От этих ядер сигналы второго порядка передаются вниз к заднебоковым столбам спинного мозга к (3) *тормозящему боль комплексу, расположенному в задних рогах спинного мозга*. В этом пункте обезболивающие сигналы могут блокировать боль до момента ее передачи дальше в головной мозг.

Электрическая стимуляция серого вещества вокруг водопровода среднего мозга или большого ядра шва может подавить многие сильные болевые сигналы, входящие в мозг через задние корешки спинного мозга. Подавляет боль также стимуляция вышерасположенных областей мозга, возбуждающих серое вещество вокруг водопровода. К ним, например, относят (1) *перивентрикулярные ядра гипоталамуса*, прилежащие к третьему желудочку, и в меньшей степени (2) *медиальный пучок переднего мозга*, также расположенный в гипоталамусе.

В системе обезболивания участвуют некоторые медиаторы, особенно *энкефалин* и *серотонин*. Многие нейроны перивентрикулярных ядер и области серого вещества вокруг водопровода секретируют энкефалин. Следовательно, как показано на рис. 48–4, терминали многих волокон в большом ядре шва при стимуляции выделяют энкефалин.

Волокна, выходящие из этой области, посылают сигналы к задним рогам спинного мозга и из своих окончаний выделяют серотонин. Под действием серотонина местные нейроны спинного мозга также секретируют энкефалин. Полагают, что энкефалин вызывает *пресинаптическое торможение* входящих сюда болевых волокон типа С и Аδ в месте их синаптического переключения в задних рогах и *постсинаптическое торможение* связанных с ними нейронов.

Таким образом, система обезболивания может блокировать болевые сигналы в области их первичного входа в спинной мозг. Это также блокирует многие местные спинальные рефлексы, возникающие в ответ на болевые сигналы, особенно рефлексы отдергивания (см. главу 54).

Опиатная система мозга: эндорфины и энкефалины

Более 35 лет назад было установлено, что введение небольшого количества морфина в перивентрикулярное ядро, прилежащее к третьему желудочку, или в область серого вещества вокруг водопровода мозгового ствола вызывает выраженную аналгезию. В последующих исследованиях было показано, что морфиноподобные вещества, главным образом опиаты, действуют также на многих других уровнях обезболивающей системы, включая задние рога спинного мозга. Поскольку влияние большинства лекарственных препаратов на возбудимость нейронов осуществляется через синаптические рецепторы, предположили, что рецепторами для некоторых

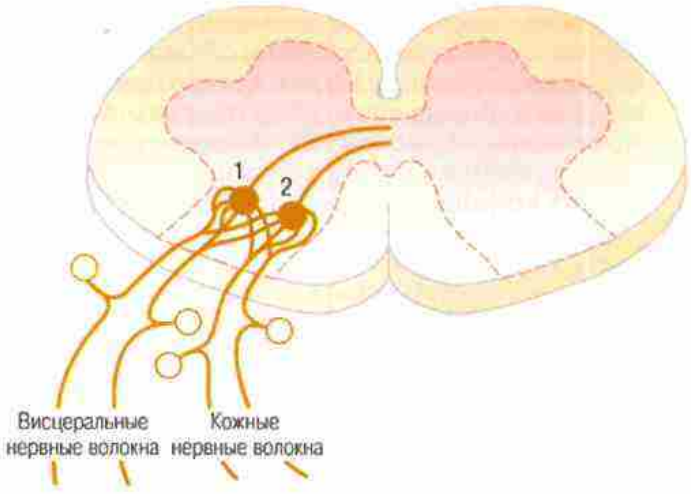


Рис. 48–5

Механизм отраженной боли и отраженной гипералгезии

морфиноподобных нейромедиаторов, секретируемых в мозге в естественных условиях, являются морфинные рецепторы обезболивающей системы. В связи с этим были проведены всесторонние исследования в отношении естественных опиатов мозга. К настоящему времени обнаружено около дюжины таких опиатоподобных веществ (опиатов) в различных участках нервной системы; все они являются продуктами распада трех больших белковых молекул: *проопиомеланокортина, проэнкефалина* и *продинорфина.* К наиболее важным из опиатов относят β-*эндорфин, мет-энкефалин, лей-энкефалин* и *динорфин.*

Оба энкефалина обнаружены в стволе мозга и спинном мозге, в участках, соответствующих изложенной ранее системе обезболивания, а β-эндорфин присутствует в гипоталамусе и гипофизе. Динорфин в основном находится в тех же областях, где есть эндорфины, но в гораздо меньших количествах.

Детали опиатной системы головного мозга еще не вполне ясны, однако *активация обезболивающей системы* нервными сигналами, поступающими в серое вещество вокруг водопровода и в перивентрикулярные области, или *инактивация болевых путей* морфиноподобными лекарственными веществами может практически полностью подавить многие болевые сигналы, входящие в нервную систему через периферические нервы.

Торможение проведения болевых сигналов при одновременной стимуляции тактильных сенсорных путей

Другим заметным событием в истории изучения проблемы регуляции боли явилось открытие факта, что стимуляция сенсорных волокон типа Aβ от периферических тактильных рецепторов может подавлять передачу болевых сигналов от тех же областей тела. Вероятно, это происходит в результате местного латерального торможения на уровне спинного мозга. Этим объясняется, почему такое простое действие, как потирание кожи вокруг болезненной области, часто бывает эффективным приемом для облегчения боли. И этим же, возможно, объясняется противоболевой эффект втирания мазей в болезненную область.

Вероятно, этот механизм и одновременное психогенное возбуждение центральной обезболивающей системы лежат в основе облегчения боли путем *акупунктуры.*

Лечение боли электрической стимуляцией

Разработано несколько различных методов подавления боли путем электрической стимуляции. Электроды размещают на определенных участках кожи или иногда вживляют над спинным мозгом с целью стимуляции задних чувствительных столбов. Некоторым больным электроды вживляли стереотаксически в соответствующие внутрипластинчатые ядра таламуса или в область промежуточного мозга, перивентрикулярную область и вокруг водопровода. Больной при этом может самостоятельно контролировать силу стимуляции. В некоторых случаях результаты были впечатляющие. Сообщалось о длительном подавлении боли вплоть до 24 ч после всего нескольких минут стимуляции.

Отраженная боль

Часто больной ощущает боль в частях тела, достаточно удаленных от источника боли. Это явление называют *отраженной болью.* Например, боль в одном из внутренних органов отражается в какой-либо области на поверхности тела. Знание различных типов отраженной боли важно для клинического диагноза, поскольку иногда отраженные боли являются единственным клиническим симптомом болезни.

Механизм отраженной боли. На рис. 48–5 показан вероятный механизм, лежащий в основе развития большинства случаев отраженной боли. На рисунке видно, что ветви висцеральных болевых волокон в спинном мозге образуют синапсы на тех же нейронах второго порядка (1 и 2), которые получают болевые сигналы от кожи. При раздражении висцеральных болевых волокон сигналы от внутренних органов проходят, по крайней мере, через некоторые нейроны, которые проводят болевые сигналы от кожи, и человек воспринимает их как исходящие от самой кожи.

Висцеральная боль

В клинике боль в различных органах брюшной и грудной полостей является одним из немногих критериев, которые используются для диагноза воспаления внутренних органов, их инфекционного поражения и других внутренних болезней. Часто стимуляция рецепторов внутренних органов не сопровождается никакими другими ощущениями, кроме болевых. Кроме того, висцеральная боль имеет несколько важных отличий от поверхностной боли, одним из которых является то, что локальные поражения внутренних органов редко сопровождаются выраженными болевыми ощущениями. Например, хирург может полностью перерезать кишечник, не вызывая сильной боли у бодрствующего больного. С другой стороны, любое раздражение, вызывающее *диффузную стимуляцию болевых нервных окончаний* во всем органе, может сопровождаться очень сильной болью. Например, ишемия, связанная с прекращением кровоснабжения большой области кишечника, одновременно стимулирует много диффузно расположенных болевых волокон, что ведет к развитию невыносимой боли.

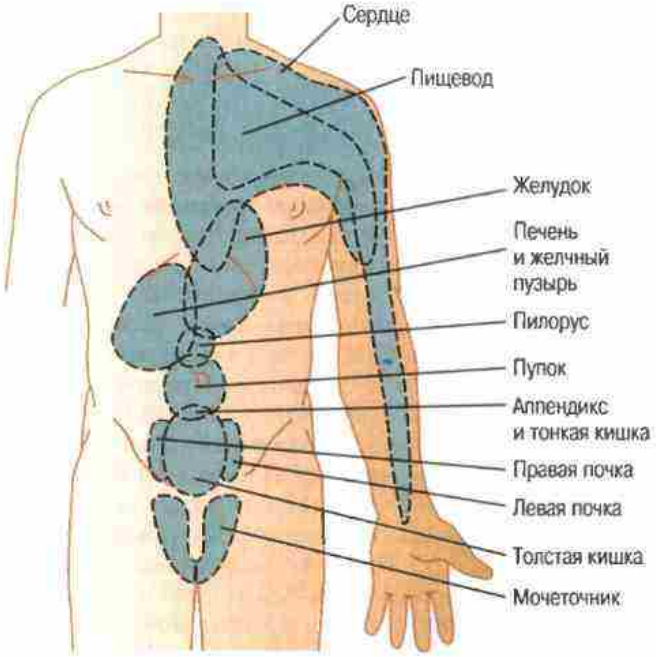


Рис. 48–6

Участки поверхности тела, где появляется отраженная боль от разных внутренних органов

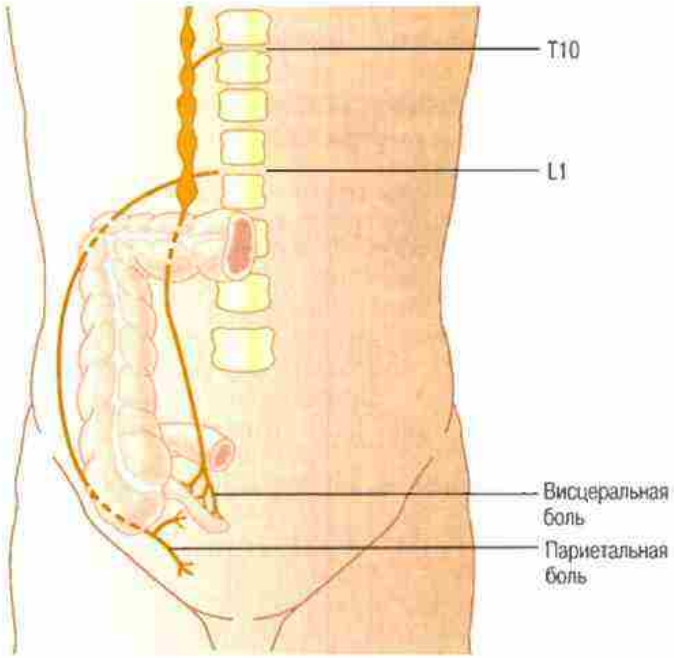


Рис. 48–7

Висцеральная и париетальная передача болевых импульсов от аппендикса

Причины истинной висцеральной боли

Висцеральную боль может вызвать любой стимул, возбуждающий болевые нервные окончания в диффузных областях внутренних органов. К таким стимулам относят ишемию, химическое раздражение поверхностей внутренних органов, спазм гладких мышц и перерастяжение полых органов, натяжение соединительной ткани вокруг или внутри органов. Практически любая боль в грудной и брюшной полостях передается по тонким болевым волокнам типа С и, следовательно, может ощущаться лишь как хроническая, жгучая, мучительная боль.

Ишемия. Висцеральная боль при ишемии возникает по тем же причинам, что и в других тканях, преимущественно из-за образования кислых конечных продуктов метаболизма или продуктов тканевой дегенерации, таких как брадикинин, протеолитические ферменты или другие вещества, стимулирующие болевые нервные окончания.

Химические стимулы. Иногда происходит утечка химических веществ, повреждающих ткани, из желудочно-кишечного тракта в брюшную полость. Например, кислый, обладающий протеолитическими свойствами желудочный сок часто вытекает при разрывах желудка или прободении язвы. Этот сок вызывает широко распространенное переваривание висцерального листка брюшины, что сопровождается стимуляцией большого числа болевых волокон. Обычно при этом возникает невыносимо мучительная боль.

Спазм полого органа. Спазм участка кишечника, желчного пузыря, желчного протока, мочеточника или любого другого полого органа может вызвать боль, вероятно, в связи с механической стимуляцией болевых нервных окончаний. Возможно, спазм ведет также к снижению кровотока в скелетных мышцах наряду с увеличением метаболической потребности мышц в питательных веществах, что сопровождается сильной болью.

Часто спастическая висцеральная боль проявляется как *колика*, для которой характерно нарастание боли до очень сильной, с последующим ее ослаблением. Этот процесс имеет периодический характер, повторяясь через несколько минут. Периодичность колик связана с периодичностью сокращения гладких мышц. Например, каждый раз, когда перистальтическая волна проходит вдоль чрезмерно спастически возбужденного участка кишки, появляется колика. Боль типа колики часто случается при аппендиците, гастроэнтерите, запоре, менструации, родах, поражениях желчного пузыря или закупорке мочеточника.

Перерастяжение полого органа. Чрезмерное переполнение полого органа часто сопровождается болью, по-видимому, из-за сильного натяжения самих тканей. Кроме того, перерастяжение может пережимать сосуды, окружающие орган или проходящие внутри его стенки, что способствует развитию ишемической боли.

Нечувствительные к боли внутренние органы. Некоторые висцеральные области почти совершенно нечувствительны к боли любого типа, например печень и альвеолы легких. Однако *капсула* печени и желчные протоки весьма чувствительны к боли, возникающей как при непосредственной травме, так и при растяжении. Альвеолы легких

нечувствительны к боли, а *бронхи* и *париетальная плевра* очень чувствительны к ней.

Париетальная боль, связанная с поражением внутренних органов

При поражении внутренних органов болезненный процесс часто распространяется на пристеночные листки брюшины, плевры или перикарда. Эти пристеночные поверхности, как и кожа, обильно иннервируются болевыми волокнами периферических спинальных нервов, поэтому боль, связанная с пристеночным покрытием внутреннего органа, часто бывает острой (пронизывающей). Различие между этой и истинно висцеральной болью подчеркивает следующий пример. Разрез ножом *париетальной брюшины* вызывает очень сильную боль, тогда как подобный же разрез через *висцеральную брюшину* или кишечную стенку не слишком болезненный, если при этом боль вообще возникает.

Локализация висцеральной боли. Пути проведения висцеральной и париетальной боли

Боль от внутренних органов часто трудно локализовать по ряду причин. Во-первых, мозг «не знает», что существуют разные внутренние органы и, следовательно, определить источник любой боли, возникающей во внутренних органах, может лишь приблизительно. Во-вторых, существуют два пути для передачи в центральную нервную систему болевых сигналов, возникающих в брюшной и грудной полостях, — *путь истинной висцеральной боли* и *путь париетальной боли*.

Путь истинной висцеральной боли использует сенсорные болевые волокна нервов автономной нервной системы, а возникающие при этом ощущения отражаются на участках поверхности тела, часто далеких от болезненного органа. В отличие от этого париетальные болевые сигналы проводятся *прямо* в местные спинальные нервы от париетальной брюшины, плевры или перикарда, а соответствующие им ощущения обычно *локализуются непосредственно над болезненной областью*.

Локализация отраженной боли, передаваемой по висцеральным путям. При отражении висцеральной боли на поверхности тела больной обычно локализует ее в участке дерматома, из которого происходит орган в эмбриогенезе, а это не обязательно там, где находится орган в настоящее время. Например, сердечная боль возникает в дерматомах шеи и верхней части грудной клетки, т.к. висцеральные болевые волокна от сердца идут вверх в составе симпатических сенсорных нервов и входят в спинной мозг на уровне между С3 и Т5. В связи с этим, как показано на рис. 48–6, боль от сердца отражается сбоку на шее, в плече, над лопаткой, над грудными мышцами, вдоль руки и в подгрудинной области верхней части грудной клетки. Эти участки поверхности тела посылают собственные чувствительные волокна в сегменты С3–Т5 спинного мозга. Чаще всего боль возникает с левой стороны, а не с правой, потому что левая половина сердца гораздо чаще страдает при коронарной болезни, чем правая.

Желудок в эмбриогенезе возникает примерно на уровне сегментов Т7–Т9. В связи с этим желудочная боль отражается на передней стенке надчревной области, выше пупка, т.е. в поверхностной области тела, которая иннервируется из сегментов Т7–Т9. На рис. 48–6 показаны несколько других поверхностных областей, где отражаются висцеральные боли от разных внутренних органов, причем эти области в целом предста-

Рис. 48–8

Поперечное сечение спинного мозга. Справа показаны главные восходящие тракты, слева — главные нисходящие тракты

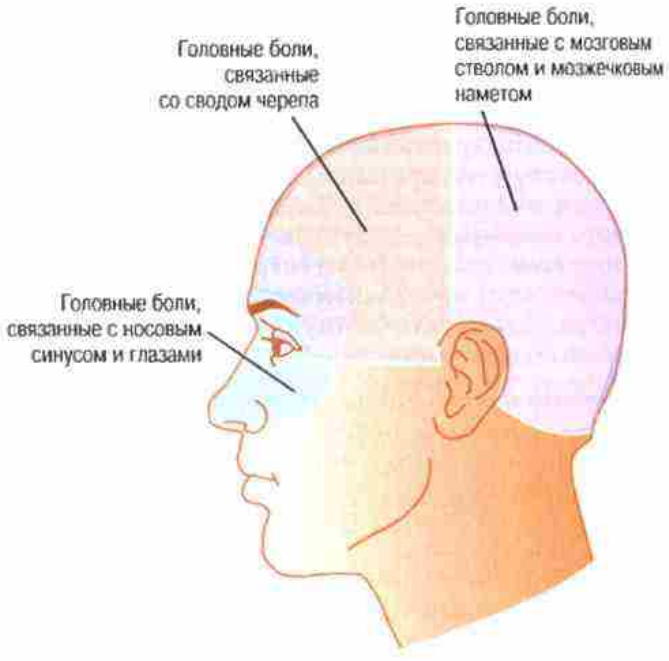


Рис. 48–9

Области локализации головных болей, возникающих по разным причинам

вляют уровни эмбрионального происхождения соответствующих органов.

Париетальный путь для передачи брюшной и грудной боли. Боль от внутренних органов часто локализуется одновременно в двух областях поверхности тела из-за двойного пути ее проведения через отраженный висцеральный путь и прямой париетальный путь. Например, рис. 48–7 демонстрирует двойное проведение боли от воспаленного аппендикса. Болевые импульсы сначала проходят от аппендикса через висцеральные болевые волокна, идущие в составе нервных симпатических стволов, затем входят в спинной мозг на уровне T10 и T11; при этом боль отражается в области вокруг пупка и имеет ноющий, спастический характер. Часто при этом болевые импульсы возникают в париетальной брюшине, где воспаленный аппендикс прикасается к брюшной стенке или склеивается с ней. Это вызывает острую боль непосредственно над раздраженным участком брюшины в правом нижнем квадранте живота.

Некоторые клинические нарушения болевых и других соматических ощущений

Гипералгезия

Иногда нервный болевой путь становится чересчур возбудимым; это ведет к *гипералгезии*, что означает повышенную чувствительность к боли. Причиной гипералгезии могут быть: (1) чрезмерная чувствительность самих болевых рецепторов, называемая *первичной гипералгезией*; (2) облегчение сенсорного проведения, или *вторичная гипералгезия*.

Примером первичной гипералгезии является повышенная чувствительность обожженной на солнце кожи, возникающая в результате сенситизации кожных болевых рецепторов продуктами тканевого местного ожога, среди которых находятся, вероятно, гистамин, простагландины и др. Вторичная гипералгезия часто является результатом поражений спинного мозга или таламуса. Некоторые из этих поражений изложены в следующих разделах.

Опоясывающий лишай

Иногда *вирус герпеса* инфицирует ганглий заднего корешка. Это вызывает сильную боль в сегменте тела, соответствующем иннервируемому этим ганглием дерматому; таким образом, боль имеет сегментарный характер и наполовину опоясывает тело. Болезнь называют *опоясывающим лишаем* (*herpes zoster*) из-за кожной сыпи, которая часто возникает при этом.

Причиной боли, вероятно, является инфицирование вирусом нервных клеток ганглия заднего корешка. Кроме того, вирус переносится аксонным транспортом по периферическим волокнам наружу к месту болевых окончаний в коже. Здесь вирус вызывает появление сыпи, которая в виде пузырьков существует несколько дней. Затем в течение нескольких дней пузырьки покрываются коркой. Все это происходит в пределах дерматома, иннервируемого инфицированным задним корешком.

Невралгия тройничного нерва

У некоторых людей иногда возникает стреляющая боль в одной половине лица — в области распределения чувствительных волокон V или IX пар черепных нервов (или в части этой области). Этот феномен называют *невралгией тройничного нерва*, или *невралгией языкоглоточного нерва*. Боль ощущается как внезапные электрические удары и может длиться несколько секунд или быть почти непрерывной. Часто ее возникновение связано с наличием чрезвычайно чувствительных, запускающих болевую реакцию зон на поверхности лица, во рту или в глотке, причем почти всегда запуск осуществляется механорецептивным, а не болевым стимулом. Например, проглатывание куска пищи, когда он касается миндалины, может вызвать сильную стреляющую боль в области иннервации нижнечелюстной части V пары черепного нерва.

Боль при невралгии тройничного нерва обычно можно блокировать путем хирургической перерезки периферического нерва, идущего от гиперчувствительной зоны. Сенсорную часть V пары черепного нерва перерезают сразу внутри черепа, где моторные и сенсорные корешки отделяются друг от друга, поэтому двигательные волокна, необходимые для многих движений челюсти, можно сохранить, разрушив только сенсорные элементы. Эта операция ведет к потере чувствительности лица на стороне перерезки нерва, что само по себе весьма неприятно. Более того, иногда операция безуспешна, указывая на то, что вызывающее боль поражение затрагивает, возможно, чувствительное ядро мозгового ствола, а не периферические нервы.

Синдром Броун–Секара

При полном пересечении спинного мозга выключаются все моторные и сенсорные функции ниже места перерезки, но если спинной мозг пересекается лишь с одной стороны, развивается синдром Броун–Секара. Результат такой перерезки можно предсказать на основании знаний о проводящих путях спинного мозга (рис. 48–8). Во всех сегментах ниже места пересечения мозга блокируются все моторные функции. Что касается сенсорных функций, то лишь некоторые виды чувствительности теряются на стороне перерезки, тогда как другие пропадают на противоположной стороне. Ощущения боли, тепла и холода, связанные со спиноталамическим путем, *исчезают на противоположной стороне тела* во всех дерматомах, соответствующих 2–6 сегментам ниже уровня перерезки. Наоборот, ощущения, передаваемые только по задним и заднебоковым столбам (кинестетические ощущения и ощущения положения, чувство вибрации, способность к дискретной локализации и к про-

странственному различению двух точек), теряются *на стороне перерезки* во всех дерматомах ниже места пересечения.

Ощущение *легкого прикосновения* на стороне поражения ослабляется, поскольку пересекается главный путь его передачи — задние столбы. Известно, что волокна в составе этих столбов не переходят на противоположную сторону вплоть до достижения ими продолговатого мозга. Ощущение *грубого прикосновения*, нечетко локализованного, еще существует, поскольку частично оно передается по спиноталамическому тракту противоположной стороны.

Головная боль

Головные боли представляют собой боли, отраженные на поверхности головы от глубоких ее структур. Некоторые головные боли отражают болевые сигналы, возникающие внутри черепа, тогда как источник других находится снаружи черепа, например в носовых пазухах.

Головная боль внутричерепного происхождения

Чувствительные к боли области в своде черепа. Ткань мозга сама по себе почти не чувствительна к боли. Даже рассечение или электрическая стимуляция мозга лишь изредка вызывают боль; вместо боли при этом возникают парастезии в виде покалываний в областях тела, представленных в стимулируемой части сенсорной коры большого мозга. Следовательно, многие головные боли или большинство из них, вероятно, не связаны с поражением самого мозга.

С другой стороны, *натяжение венозных синусов вокруг головного мозга, поражение намета мозжечка* или *растяжение твердой мозговой оболочки у основания мозга* могут вызывать интенсивную боль, которая ощущается как головная боль. Головная боль также может возникать при любом типе травмирования, сдавления или натяжения *кровеносных сосудов мозговых оболочек*. Особенно чувствительной структурой является средняя менингеальная артерия, и нейрохирурги обращают особое внимание на ее обезболивание при выполнении операций на мозге под местной анестезией.

Области головы, в которых отражается внутричерепная головная боль. Стимуляция болевых рецепторов мозгового свода над наметом мозжечка, включая верхнюю часть поверхности самого намета, ведет к появлению болевых импульсов в мозговой части V пары черепного нерва и, следовательно, вызывает отраженную головную боль в поверхностных участках передней половины головы, иннервируемых этой соматосенсорной частью V пары черепного нерва (рис. 48–9).

Болевые импульсы от областей, расположенных под наметом мозжечка, входят в центральную нервную систему главным образом через языкоглоточный, блуждающий и второй шейный нервы, которые также иннервируют череп выше, позади и немного ниже уха. В связи с этим болевые стимулы, возникающие под наметом, вызывают затылочную головную боль, которая отражается в задней части головы.

Типы внутричерепной головной боли

Головная боль при менингите. Одной из самых сильных головных болей является боль при менингите, поскольку в этом случае возникает воспаление всех мозговых оболочек, включая чувствительные области твердой мозговой оболочки и вокруг венозных синусов. Такое интенсивное поражение может вызвать головную боль, отраженную по всей поверхности головы.

Боль, связанная с низким давлением спинномозговой жидкости. Удаление всего 20 мл жидкости из спинномозгового канала часто вызывает интенсивную внутричерепную головную боль, особенно при вертикальном положении человека. Это связано с частичным уменьшением плаву-

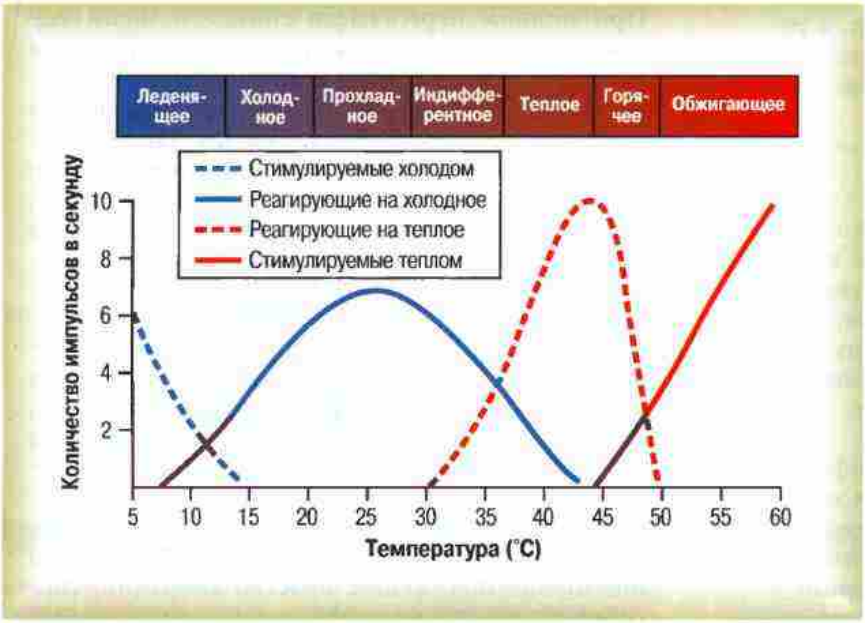


Рис. 48–10

Частота импульсации при разной температуре кожи в четырех типах нервных волокон: болевых, стимулируемых холодом; реагирующих на холодное; реагирующих на теплое; болевых, стимулируемых теплом

чести мозга, которая в норме обеспечивается спинномозговой жидкостью. Вес мозга растягивает или иначе деформирует различные поверхности твердой мозговой оболочки, способствуя таким образом появлению болевых сигналов, вызывающих ощущение головной боли.

Головная боль при мигрени. Головная боль при мигрени является особым типом головной боли, которую считают результатом феномена сосудистой аномалии, хотя точный механизм неизвестен. Головная боль при мигрени часто начинается с различных ощущений-предвестников, например тошноты, нарушений зрения в виде выпадения части поля зрения, зрительной ауры и других типов сенсорных галлюцинаций. Обычно эти симптомы появляются за 30–60 мин до начала головной боли. Любая теория, объясняющая головные боли при мигрени, должна также объяснить и механизм предшествующих им симптомов.

Согласно одной из теорий, причиной головных болей при мигрени является длительное эмоциональное напряжение, которое ведет к рефлекторному спазму некоторых артерий головы, включая артерии, снабжающие кровью мозг. Теоретически спазм сосудов вызывает ишемию соответствующих участков мозга, в результате возникают ощущения-предвестники. Затем в результате интенсивной ишемии что-то происходит с сосудистыми стенками (вероятно, утомление гладких мышц сосудов), что ведет к их расслаблению и неспособности поддерживать сосудистый тонус в течение 24–48 ч. Внутрисосудистое давление вызывает расширение и интенсивную пульсацию сосудов, и, вероятно, чрезмерное растягивание стенок артерий (включая некоторые внечерепные артерии, например височную) вызывает истинную боль, характерную для мигрени. Другие теории к причинам мигренозных головных болей относят распространяющуюся кортикальную депрессию, психологические нарушения и спазм сосудов, связанный с локальным избытком калия во внеклеточной жидкости мозга.

Вероятно, существует генетическая предрасположенность к мигренозным головным болям, поскольку у таких больных в 65–90% случаев отмечено наличие в семейной истории родственников с мигренью. Кроме того, у женщин мигрень встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Алкогольная головная боль. Из своего жизненного опыта многие люди знают, что после приема алкоголя обычно бывает головная боль. Наиболее вероятно, что алкоголь, будучи токсичным для тканей, непосредственно раздражает мозговые оболочки, вызывая внутричерепную боль.

Головная боль, связанная с запором. У многих людей запор вызывает головную боль. После перерезки болевых сенсорных трактов в спинном мозге возможно развитие головной боли, и причина ее возникновения не связана с нервными импульсами от толстой кишки. Она может быть результатом абсорбируемых токсических продуктов или изменений в системе кровообращения при перемещении жидкости в кишку.

Внечерепные типы головной боли

Головная боль, возникающая при спазме мышц. Эмоциональное напряжение часто вызывает спастическое сокращение многих мышц головы, особенно прикрепленных к скальпу, и мышц шеи, прикрепленных к затылку. Полагают, что это одна из распространенных причин головной боли. Считают, что боль, связанная со спазмом мышц головы, отражается в покровных тканях головы и имеет тот же характер, как при внутричерепных поражениях.

Головная боль, связанная с раздражением структур носа и носовых пазух. Слизистые оболочки носа и носовых пазух не очень чувствительны к боли. Тем не менее инфицирование или другие раздражающие процессы в обширных областях носовых структур часто суммируются, вызывая головную боль, которая воспринимается как боль за глазами или (в случае инфекционного поражения лобной пазухи) в области передней поверхности лба и скальпа (см. рис. 48–9). Кроме того, боль в области лица может ощущаться при поражении нижерасположенных пазух, например гайморовой.

Головная боль, связанная с поражением глаз. Затруднения в четкости фокусирования изображения на сетчатке могут привести к чрезмерному сокращению ресничных мышц глаза в попытке достичь ясного видения. Хотя эти мышцы чрезвычайно малы, полагают, что их тоническое сокращение может вызывать заглазничную головную боль. Кроме того, чрезмерные попытки фиксации взора могут привести к рефлекторному спазму различных лицевых и внеглазных мышц и стать причиной головной боли.

Второй тип головной боли, связанной с глазами, возникает при раздражении их сильном светом, особенно ультрафиолетовым. Если несколько секунд посмотреть на солнце или на дугу электросварки, может развиться головная боль продолжительностью до 24–48 ч. Иногда головная боль может быть результатом ультрафиолетового раздражения слизистой оболочки глаза и отражается на поверхности головы или ретроорбитально. Однако при фокусировании на сетчатке интенсивного света от электрической дуги или от солнца возможен ее ожог, который может стать причиной головной боли.

Температурные ощущения

Температурные рецепторы и их возбуждение

Люди могут ощущать различные степени холода и тепла: *леденяще холодное, холодное, прохладное, индифферентное, теплое, горячее, обжигающе горячее.*

Уровни температуры различают, по крайней мере, три типа рецепторов: холодовые, тепловые и болевые. Болевые рецепторы стимулируются только чрезмерными уровнями тепла или холода и, следовательно, наряду с холодовыми и тепловыми рецепторами ответственны за ощущения леденяще холодного и обжигающе горячего.

Холодовые и тепловые рецепторы локализуются непосредственно под кожей в отдельных обособленных точках. В большинстве областей тела холодовых точек в 3–10 раз больше, чем тепловых. Количество холодовых точек в разных частях тела колеблется от 15–25 на 1 $см^2$ в губах, 3–5 на 1 $см^2$ в пальцах рук до 1 холодовой точки на такой же площади в некоторых обширных областях туловища.

Несмотря на то, что на основании данных физиологических исследований доказано существование особых тепловых нервных окончаний, гистологически они не идентифицированы. Вероятно, эти рецепторы представляют собой свободные нервные окончания, поскольку тепловые сигналы передаются главным образом по нервным волокнам типа С со скоростью проведения лишь от 0,4 до 2 м/сек.

Наоборот, типичный холодовый рецептор идентифицирован. Это особое тонкое миелинизированное типа Аδ разветвленное нервное окончание, кончики которого простираются до нижних поверхностей базальных эпидермальных клеток. Сигналы от этих рецепторов передаются по нервным волокнам типа Аδ со скоростью около 20 м/сек. Некоторые холодовые сигналы, как полагают, передаются также по волокнам типа С, свидетельствуя о том, что часть свободных нервных окончаний, возможно, также функционируют как холодовые рецепторы.

Стимуляция температурных рецепторов. Ощущения холодного, прохладного, индифферентного, теплого и горячего. На рис. 48–10 показано влияние разных температур на реакции четырех типов нервных волокон: (1) болевых, стимулируемых холодом; (2) реагирующих на холодное; (3) реагирующих на теплое; (4) болевых, стимулируемых теплом.

Обратите особое внимание, что эти волокна по-разному реагируют на разные уровни температур. Например, при *очень низких* температурах стимулируются только болевые волокна, реагирующие на холод (если кожа становится еще холоднее и почти замерзает или действительно замерзает, эти волокна не стимулируются). Когда температура поднимается до +10–15°С, холодовые болевые импульсы исчезают, но начинают стимулироваться холодовые рецепторы, их активность достигает максимума при температуре примерно 24°С, затем она постепенно исчезает при температуре чуть выше 40°С. Подъем температуры чуть выше 30°С начинает стимулировать тепловые рецепторы, но они также прекращают сигналить примерно при 49°С. Наконец, при температуре около 45°С тепло начинает стимулировать тепловые болевые волокна и, что парадоксально, некоторые из холодовых волокон начинают стимулироваться снова, возможно, из-за повреждения холодовых окончаний чрезмерным теплом.

Из рис. 48–10 ясно, что человек различает температурные воздействия по относительной степени стимуляции различных типов окончаний. Легко также понять, почему чрезмерные степени холода или тепла могут быть болезненны и почему оба эти ощущения при достаточной их интенсивности по качеству почти одинаковы, т.е. ощущения леденящего холода и обжигающего тепла практически идентичны.

Стимулирующие влияния подъема и падения температуры. Адаптация температурных рецепторов. При резком падении температуры холодовый рецептор сначала сильно активируется, но затем его активность падает, причем в течение первых нескольких секунд быстро, а в течение следующих 30 мин или более падение активности замедляется. Другими словами, рецептор адаптируется в большой степени, но никогда адаптация не достигает 100%.

Таким образом, очевидно, что температурные рецепторы заметно реагируют на *изменения температуры* в дополнение к их способности реагировать на постоянный температурный режим. Это означает, что если температура кожи падает, человек ощущает холод намного сильнее, чем ту же низкую температуру, если она постоянна. С другой стороны, при резком подъеме температуры человеку она кажется гораздо более высокой, чем в случае ее постоянства. Реакции на изменения температуры объясняют, почему при погружении в горячую ванну вода нам кажется сначала очень горячей и почему мы чувствуем очень сильный холод при выходе из теплой комнаты на улицу в холодный день.

Механизм стимуляции температурных рецепторов

Полагают, что холодовые и тепловые рецепторы стимулируются изменениями скорости их метаболизма. Последнее происходит в результате того, что изменение температуры на каждые 10°С меняет скорость внутриклеточных химических реакций более чем вдвое. Другими словами, определение температуры, вероятно, является результатом не прямого физического влияния тепла или холода на нервные окончания, но результатом химической стимуляции окончаний в связи с изменениями метаболизма, происходящими под действием температуры.

Пространственная суммация температурных ощущений. Поскольку количество холодовых и тепловых рецепторов в любом участке поверхности тела довольно незначительно, трудно оценить градации

температуры при стимуляции небольших зон кожи. Однако когда стимулируется большая область кожи, температурные сигналы от всей поверхности суммируются. Например, можно определить быстрые изменения температуры всего на 0,01°С, если эти изменения затрагивают всю поверхность тела одновременно. С другой стороны, невозможно определить в 100 раз большие по величине изменения температуры, если они происходят на участке кожи размером лишь 1 $см^2$.

Передача температурных сигналов в нервную систему

В целом температурные сигналы проводятся по путям, параллельным тем, которые проводят болевые сигналы. При входе в спинной мозг сигналы проходят вдоль нескольких сегментов вверх или вниз в *тракте Лиссауэра* и заканчиваются главным образом в I, II и III пластинах задних рогов, т.е. в тех же участках, где заканчиваются входящие болевые сигналы. После синаптического переключения на одном или более нейронах спинного мозга сигналы идут по длинным восходящим температурным волокнам, которые проходят в составе противоположного переднебокового сенсорного тракта и заканчиваются: (1) в ретикулярных областях мозгового ствола; (2) в вентробазальном комплексе таламуса.

Небольшое число температурных сигналов передается также от вентробазального комплекса к соматосенсорной коре большого мозга. Иногда в коре с помощью микроэлектродных исследований обнаруживают отдельные нейроны, непосредственно реагирующие на холодовые или тепловые стимулы, исходящие от определенного участка кожи. Однако удаление всей постцентральной извилины коры у человека не ликвидирует его способности различать градации температуры.

Литература

Almeida T.F., Roizenblatt S., Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. Brain Res 1000:40, 2004.

Ballantyne J.C., Mao J. Opioid therapy for chronic pain. N Engl J Med 349:1943, 2003.

Borsook D., Becerra L. Pain imaging: future applications to integrative clinical and basic neurobiology. Adv Drug Deliv Rev 55:967, 2003.

Bromm B. Brain images of pain. News Physiol Sci 16:244, 2001.

Bruera E., Kim H.N. Cancer pain. JAMA 290:2476, 2003.

Cervero F., Laird J.M. Role of ion channels in mechanisms controlling gastrointestinal pain pathways. Curr Opin Pharmacol 3:608, 2003.

Costigan M., Woolf C.J. No DREAM, no pain: closing the spinal gate. Cell 108:297, 2002.

Gebhart G.F. Descending modulation of pain. Neurosci Biobehav Rev 27:729, 2004.

Haines D.E. Fundamental Neuroscience. New York: Churchill Livingstone, 1997.

Haines D.E., Lancon J.A. Review of Neuroscience. New York: Churchill Livingstone, 2003.

Jordt S.E., McKemy D.D., Julius D. Lessons from peppers and peppermint: the molecular logic of thermosensation. Curr Opin Neurobiol 13:487, 2003.

Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. Principles of Neural Science, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Kors E.E., Vanmolkot K.R., Haan J. et al. Recent findings in headache genetics. Curr Opin Neurol 17:283, 2004.

Mendell J.R., Sahenk Z. Clinical practice: painful sensory neuropathy. N Engl J Med 348:1243, 2003.

Montell C. Thermosensation: hot findings make TRPNs very cool. Curr Biol 13:R476, 2003.

Sanchez-del-Rio M., Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. Curr Opin Neurol 17:289, 2004.

Schaible H.G., Ebersberger A., Von Banchet G.S. Mechanisms of pain in arthritis. Ann N Y Acad Sci 966:343, 2002.

Silberstein S.D. Migraine. Lancet 363:381, 2004.

Vogt B.A. Knocking out the DREAM to study pain. N Engl J Med 347:362, 2002.

Watkins L.R., Maier S.F. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. Physiol Rev 82:981, 2002.

Zubrzycka M., Janecka A. Substance P: transmitter of nociception (minireview). Endocr Regul 34:195, 2000.

Нервная система: Б. Специфические органы чувств

49. Глаз: I. Оптика зрения

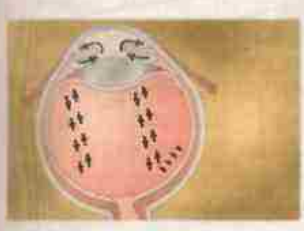
50. Глаз: II. Функции рецепторов и нейронов сетчатки

51. Глаз: III. Центральная нейрофизиология зрения

52. Орган слуха

53. Химические чувства: вкус и обоняние

Глаз: I. Оптика зрения



Физические основы оптики

Чтобы понять оптическую систему глаза, нужно хорошо знать основные законы оптики, включая физику преломления света, фокусировки, глубины фокуса и прочее. В главе представлен краткий обзор этих физических принципов и изложена оптика глаза.

Преломление света

Индекс преломления прозрачного материала. Скорость распространения световых лучей в воздухе составляет приблизительно 300000 км/сек, но сквозь прозрачные твердые частицы и жидкости световые лучи проходят гораздо медленнее. Индекс преломления прозрачного материала рассчитывается как *отношение* скорости света в воздухе к скорости его распространения в веществе. Индекс преломления воздуха — 1,00. Таким образом, если свет проходит через особый тип стекла со скоростью 200000 км/сек, индекс преломления этого стекла равен частному от деления 300000 на 200000, или 1,50.

Преломление световых лучей на границе раздела между двумя средами с различными индексами преломления. Когда направленный пучок света (рис. 49–1А) встречается с расположенной *перпендикулярно* к нему поверхностью раздела двух сред, световые лучи входят во вторую среду, не отклоняясь от своего курса. Происходит лишь уменьшение скорости передачи и укорочение длины волны, что на рисунке обозначено более короткими расстояниями между фронтами волн.

Когда световые лучи проходят через поверхность раздела двух сред, расположенную под углом к их ходу (рис. 49–1Б), лучи отклоняются, если индексы преломления этих сред различны. На рисунке световые лучи из воздуха (индекс преломления равен 1,00) входят в стеклянный блок с индексом преломления 1,50. При столкновении пучка света с расположенной под углом поверхностью раздела лучи нижней части пучка входят в стекло раньше лучей верхней его части. Фронт волны в верхней части пучка продолжает распространяться со скоростью 300000 км/сек, в то время как в нижней его части, уже вошедшей в стекло, скорость распространения фронта составляет 200000 км/сек. В результате свет в верхней части пучка движется быстрее, чем в нижней части, что ведет к отклонению фронта волны под углом вправо от вертикального положения. Поскольку *свет всегда движется в направлении, перпендикулярном плоскости фронта волны,* в этом случае направление движения светового пучка отклоняется вниз.

Это отклонение световых лучей на расположенной под углом поверхности раздела называют *преломлением.* Обратите внимание, что степень преломления возрастает, как функция: (1) отношения индексов преломления двух прозрачных сред; (2) уровня углового отклонения поверхности раздела по отношению к плоскости входящего в нее фронта волны.

Применение принципов преломления к линзам

Выпуклая линза фокусирует световые лучи. На рис. 49–2 показаны параллельные световые лучи, входящие в выпуклую линзу. В центре линзы световые лучи проходят сквозь нее перпендикулярно к ее поверхности, и, следовательно, здесь лучи не преломляются. Однако по направлению к любому

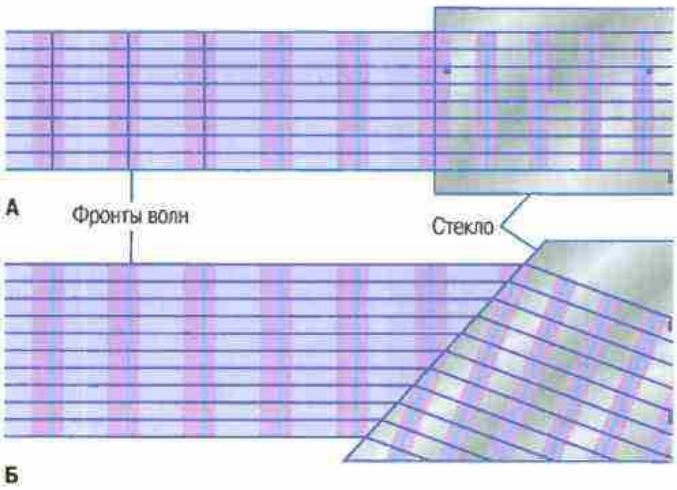


Рис. 49–1

Световые лучи, входящие в стеклянную поверхность, перпендикулярную пучку света (**А**) и расположенную под углом к нему (**Б**). Рисунок демонстрирует, что расстояние между волнами после их вхождения в стекло укорачивается примерно на 1/3 по сравнению с этим расстоянием в воздухе. Видно также, что при прохождении сквозь стеклянную поверхность, расположенную под углом, световые лучи отклоняются

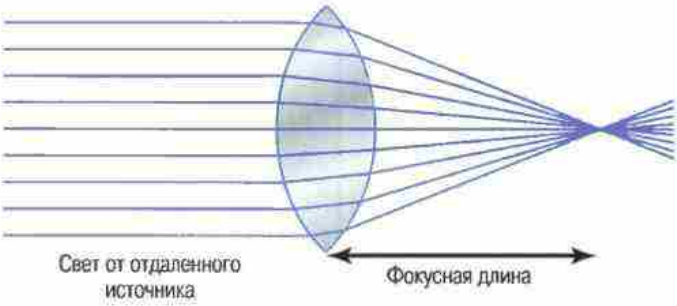


Рис. 49–2

Отклонение лучей света на каждой поверхности выпуклой сферической линзы, демонстрирующее, что параллельные световые лучи собираются в точке фокуса

краю линзы световые лучи сталкиваются с ее поверхностью под бóльшим углом. Внешние лучи в пучке света сходятся все больше к центру; это явление называют *конвергенцией* лучей. Половина отклонений происходит при входе лучей в линзу, а другая — при выходе их с противоположной стороны линзы. (Следует подумать, почему лучи отклоняются к центру при выходе из линзы.) Если кривизна линзы идеальная, параллельные световые лучи, проходящие через любую ее часть, будут фокусироваться достаточно точно, в результате все лучи пройдут через единую точку, которую называют *точкой фокуса*.

Вогнутая линза ведет к расхождению (дивергенции) световых лучей. На рис. 49–3 показано влияние вогнутой линзы на параллельные световые лучи. В центре линзы граница раздела перпендикулярна пучку света, поэтому световые лучи проходят здесь без преломления. Лучи, приходящие к краю линзы, входят в нее раньше, чем центральные. Это ведет к *расхождению* (*дивергенции*) периферических све-

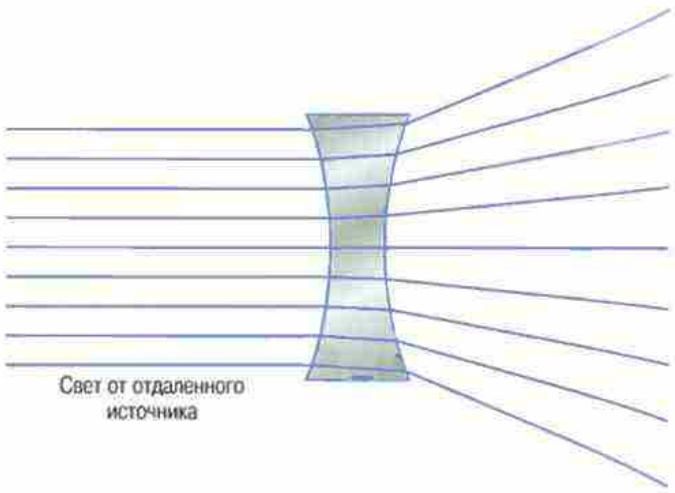


Рис. 49–3

Отклонение лучей света на каждой поверхности вогнутой сферической линзы, демонстрирующее, что параллельные световые лучи расходятся

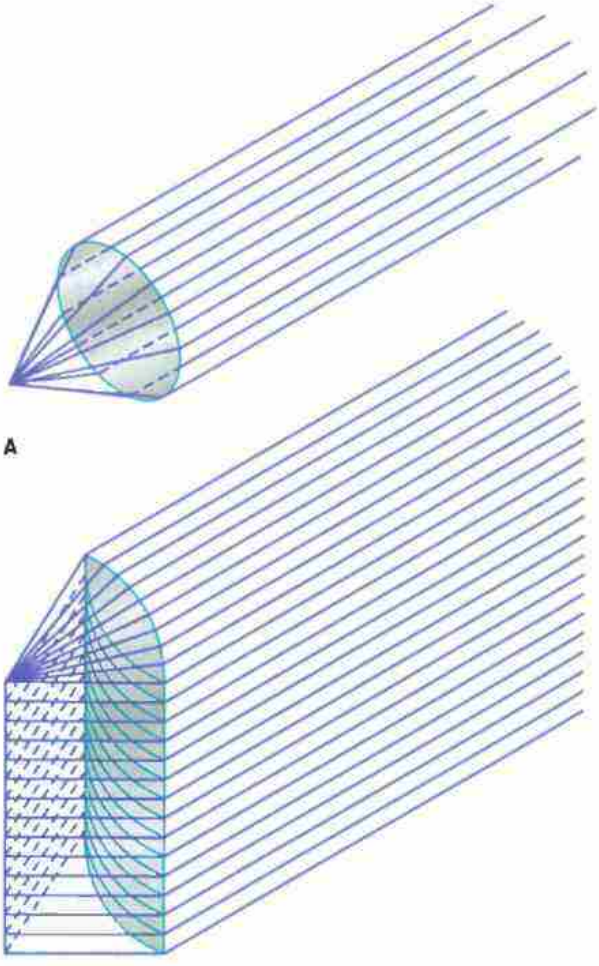


Рис. 49–4

А. Выпуклая сферическая линза собирает параллельные световые лучи в точке фокуса. **Б.** Выпуклая цилиндрическая линза собирает параллельные световые лучи на линии фокуса

товых лучей от лучей, проходящих через центр линзы. Таким образом, вогнутая линза ведет к *расхождению* световых лучей, а выпуклая линза способствует их *схождению*.

Цилиндрические линзы отклоняют лучи света только в одной плоскости. Сравнение со сферическими линзами. На рис. 49–4 показаны две выпуклые линзы: *сферическая* и *цилиндрическая*. Цилиндрическая линза отклоняет световые лучи с обеих ее сторон, но лучи, проходящие через вершину или основание линзы, не отклоняются. Это значит, что отклонение происходит в одной плоскости, но не в другой. Таким образом, параллельные световые лучи отклоняются к *линии фокуса*. Наоборот, световые лучи, проходящие через сферическую линзу, преломляются на всех краях линзы (в обеих плоскостях) по направлению к центральному лучу, и все лучи попадают в *точку фокуса*.

Хорошим примером цилиндрической линзы может служить пробирка, заполненная водой. Если такую пробирку поместить в луч солнечного света и постепенно приближать кусочек бумаги к противоположной стороне пробирки, на определенном расстоянии можно увидеть схождение световых лучей на *линии фокуса*. Сферическую линзу демонстрирует обычная лупа. При помещении такой линзы в пучок солнечного света и постепенном приближении к ней кусочка бумаги на определенном расстоянии световые лучи сойдутся в общей фокусной точке.

Вогнутые цилиндрические линзы способствуют *расхождению* (*дивергенции*) световых лучей только в одной плоскости, а *выпуклые* цилиндрические линзы обеспечивают *схождение* (*конвергенцию*) световых лучей в одной плоскости.

Комбинация двух цилиндрических линз, размещенных под прямым углом, соответствует сферической линзе. На рис. 49–5Б показаны две выпуклые цилиндрические линзы, расположенные под прямым углом друг к другу. Вертикальная линза собирает световые лучи, проходящие через обе ее стороны, а горизонтальная линза собирает лучи у верхушки и основания. Таким образом, все световые лучи сходятся в единой фокусной точке. Другими словами, *две цилиндрические линзы, расположенные под прямым углом друг к другу, выполняют ту же функцию, что и одна сферическая линза той же преломляющей силы.*

Фокусная длина линзы

Расстояние от выпуклой линзы до точки, в которой фокусируются проходящие через нее *параллельные* лучи, называют *фокусной длиной* линзы. В верхней части рис. 49–6 показано такое фокусирование.

В средней части рисунка входящие в выпуклую линзу световые лучи не параллельные, а *расходящиеся*, т.к. точечный источник света расположен недалеко от линзы. Как видно на рисунке, эти лучи направлены наружу от их источни-

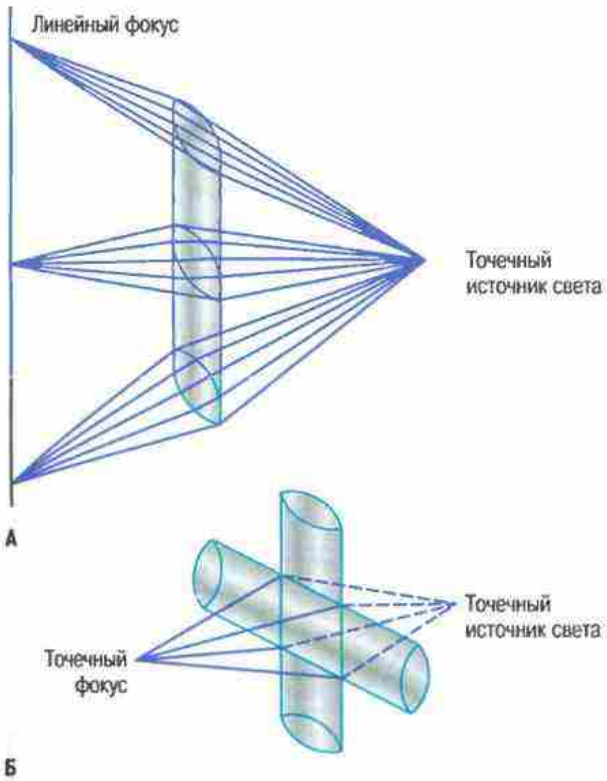


Рис. 49–5

А. Фокусирование света от точечного источника цилиндрической линзой на линии фокуса. **Б.** Две выпуклые цилиндрические линзы, расположенные под прямым углом друг к другу; одна линза собирает световые лучи в одной плоскости, а другая собирает их в плоскости, расположенной под прямым углом. Обе линзы вместе дают такой же точечный фокус, как и одна выпуклая сферическая линза

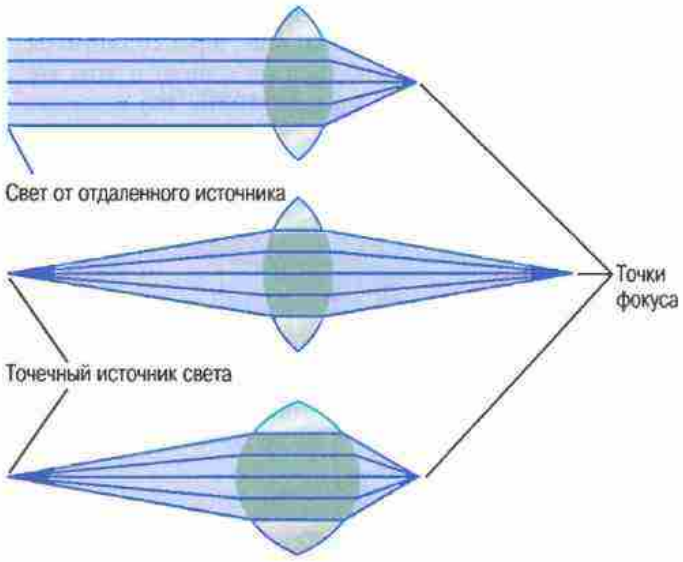


Рис. 49–6

Две верхние линзы на этом рисунке имеют одинаковую фокусную длину, но в верхнюю линзу входят параллельные лучи, а в среднюю – расходящиеся; показано влияние параллельных лучей в сравнении с расходящимися лучами на фокусное расстояние. Преломляющая сила нижней линзы гораздо больше, чем двух других линз (т.е. фокусная длина нижней линзы гораздо короче); видно, что, чем сильнее линза, тем ближе к ней точка фокуса

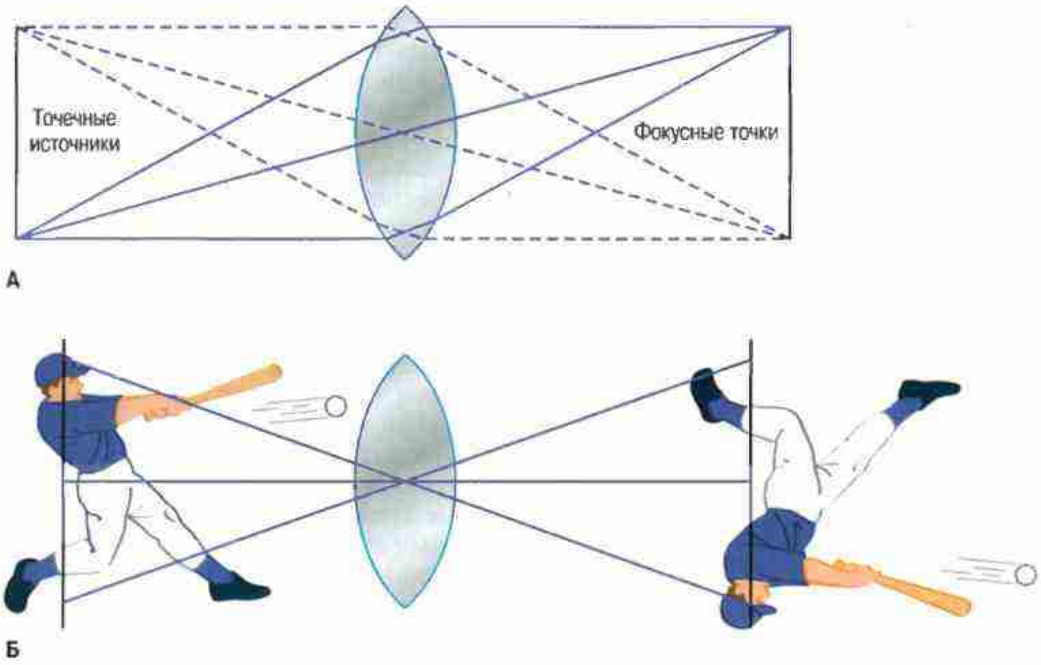


Рис. 49–7

А. Два точечных источника света, сфокусированные в двух отдельных точках с противоположной стороны линзы. **Б.** Формирование изображения выпуклой сферической линзой

ка и фокусируются на ином расстоянии от линзы, чем в случае параллельных лучей. Другими словами, когда лучи света входят в выпуклую линзу уже расходящимися, расстояние до точки фокуса с другой стороны линзы больше ее фокусной длины для параллельных лучей.

В нижней части рис. 49–6 показаны расходящиеся световые лучи, проходящие через выпуклую линзу, кривизна которой гораздо больше кривизны двух предыдущих линз. В этом случае расстояние от линзы до точки, где световые лучи сходятся в фокусе, равно фокусной длине в верхней части рисунка, где линза менее выпуклая, но лучи, входящие в нее, параллельны. Это показывает, что и параллельные, и расходящиеся лучи могут фокусироваться на одном и том же расстоянии от линзы при условии, что изменяется ее кривизна.

Отношение между фокусной длиной линзы, расстоянием до точечного источника света и расстоянием до точки фокуса выражают следующей формулой:

$$\frac{1}{f} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b},$$

где f — фокусная длина линзы для параллельных лучей, a — расстояние от линзы до точечного источника света, b — расстояние до точки фокуса с другой стороны линзы.

Формирование изображения выпуклой линзой

На рис. 49–7А показана выпуклая линза с двумя точечными источниками света слева. Поскольку через центр выпуклой линзы световые лучи проходят без преломления, то лучи каждого точечного источника света на противоположной стороне линзы попадают в точку фокуса, которая расположена *непосредственно на линии, проходящей от источника света через центр линзы.*

Фактически любой объект, помещенный перед линзой, представляет собой мозаику точечных источников света. Некоторые из этих светящихся точек очень яркие, другие очень слабые, кроме того, они разные по цвету. Лучи от каждого точечного источника света попадают на противоположной стороне линзы в отдельный точечный фокус по линии, проходящей от источника через центр линзы. Если лист бумаги поместить за линзой на уровне ее фокусного расстояния, можно увидеть перевернутое изображение объекта (рис. 49–7Б). Именно таким образом линза фотокамеры фокусирует изображение на пленке.

Измерение преломляющей силы линзы. Диоптрия

Чем сильнее отклоняются проходящие через линзу световые лучи, тем больше преломляющая сила линзы. Эта сила измеряется в особых единицах, называемых *диоптриями.* Преломляющая

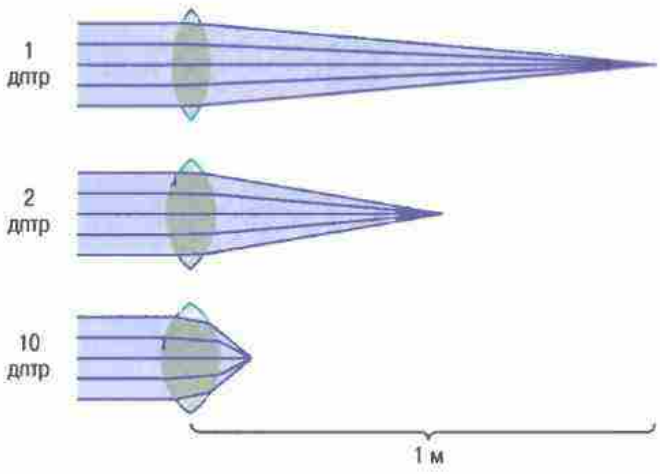


Рис. 49–8

Влияние силы линзы на фокусное расстояние

сила выпуклой линзы в диоптриях равна частному от деления 1 м на фокусное расстояние линзы. Следовательно, как показано на рис. 49–8, выпуклая сферическая линза с фокусным расстоянием 1 м имеет преломляющую силу, равную +1 дптр. Линза, способная преломлять параллельные световые лучи вдвое сильнее, имеет силу +2 дптр, а ее фокусное расстояние составляет 0,5 м. Линза, собирающая параллельные световые лучи в фокусе на расстоянии 10 см (0,1 м) от линзы, имеет преломляющую силу +10 дптр.

Преломляющую силу вогнутых линз нельзя выразить в единицах фокусной длины, поскольку лучи света расходятся, а не фокусируются в одной точке. Однако если вогнутая линза разводит световые лучи в той же степени, как выпуклая линза силой в +1 дптр сводит их, говорят, что такая вогнутая линза имеет диоптрическую силу –1. Аналогично, если вогнутая линза разводит световые лучи настолько, насколько линза +10 дптр сводит их, говорят, что эта линза имеет силу, равную –10 дптр.

Вогнутые линзы нейтрализуют преломляющую силу выпуклых линз. Так, размещение вогнутой линзы силой –1 дптр непосредственно перед выпуклой линзой силой +1 дптр приводит к системе линз с нулевой преломляющей силой.

Силы цилиндрических линз вычисляются так же, как силы сферических линз, но необходимо также указать положение *оси* цилиндрической линзы. Если линия фокуса цилиндрической линзы для параллельных лучей света расположена на расстоянии 1 м от линзы, ее преломляющая сила равна +1 дптр. Наоборот, вогнутая цилиндрическая линза, *разводящая* световые лучи столь же эффективно, как выпуклая линза силой +1 дптр фокусирует их, имеет преломляющую силу –1 дптр. Если фокусная линия горизонтальна, говорят, что положение оси линзы 0°. Если фокусная линия вертикальна, положение оси линзы 90°.

Оптика глаза

Глаз как фотокамера

Глаз по строению оптически эквивалентен обычной фотокамере (рис. 49–9). Он имеет систему линз, систему меняющейся апертуры (зрачок) и сетчатку, соответствующую фотопленке. Система линз глаза составлена из четырех преломляющих границ раздела: (1) между воздухом и передней поверхностью роговицы; (2) между задней поверхностью роговицы и водянистой влагой; (3) между водянистой влагой и передней поверхностью хрусталика глаза; (4) между задней поверхностью хрусталика и стекловидным телом. Собственный индекс преломления воздуха равен 1, роговицы — 1,38, водянистой влаги — 1,33, хрусталика (в среднем) — 1,4 и стекловидного тела — 1,34.

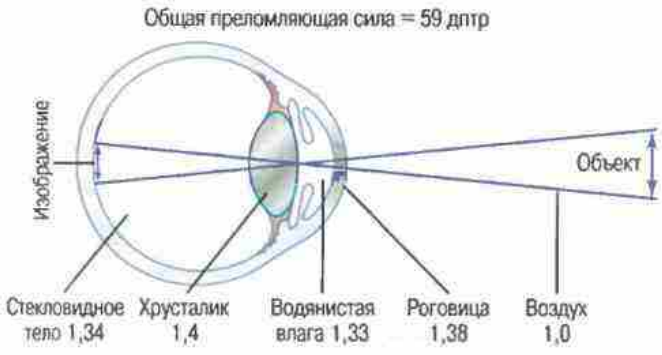


Рис. 49–9

Глаз как фотокамера. Числа соответствуют индексам преломления

Редуцированный глаз. Если алгебраически сложить все преломляющие поверхности глаза и рассматривать их как одну линзу, оптику глаза можно упростить и схематически представить как редуцированный глаз (это полезно для упрощения расчетов). Считают, что в редуцированном глазу существует одна преломляющая поверхность, ее центральная точка расположена на расстоянии 17 мм впереди сетчатки, а общая преломляющая сила составляет 59 дптр при условии аккомодации хрусталика к фиксации взора на дальнем расстоянии.

Примерно 2/3 из 59 дптр общей преломляющей силы глаза приходится на долю передней поверхности роговицы (*не* хрусталика глаза). Это связано с тем, что показатель преломления роговицы значительно отличается от этого показателя для воздуха, тогда как индекс преломления хрусталика не очень отличается от индексов для водянистой влаги и стекловидного тела.

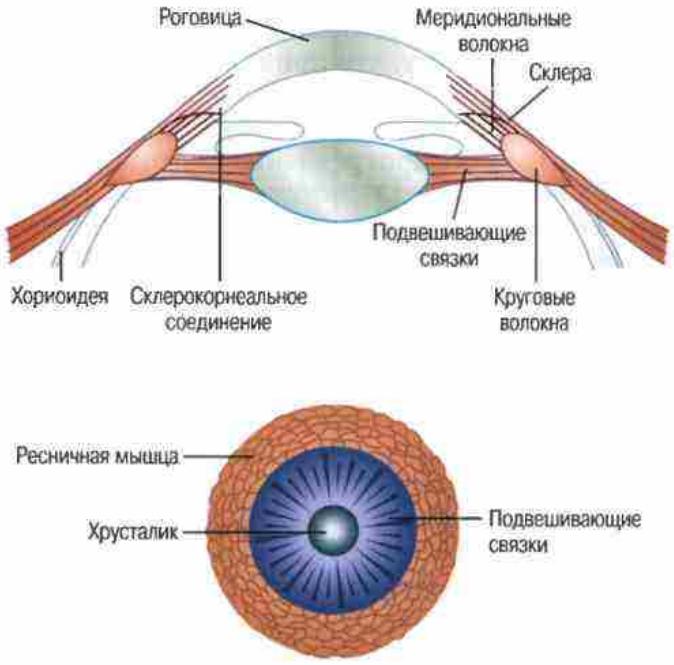


Рис. 49–10

Механизм аккомодации (фокусирования)

Общая преломляющая сила хрусталика глаза, когда он нормально расположен в глазу и окружен со всех сторон жидкостью, составляет только 20 дптр, т.е. на его долю приходится примерно 1/3 от общей преломляющей силы глаза. Но значение хрусталика в том, что под влиянием нервной регуляции его *кривизна может значительно увеличиваться*, обеспечивая аккомодацию, что обсуждается далее в этой главе.

Формирование изображения на сетчатке. Точно так же, как стеклянная линза фокусирует изображение на листе бумаги, оптическая система глаза фокусирует изображение на сетчатке. Хотя изображение объекта на сетчатке перевернуто, наш разум правильно воспринимает объект, потому что мозг «обучен» рассматривать перевернутое изображение как нормальное.

Механизм аккомодации

У детей преломляющая сила хрусталика глаза может увеличиваться от 20 дптр до 34 дптр, т.е. аккомодация составляет примерно 14 дптр. Это происходит в результате изменения формы хрусталика от умеренно выпуклой линзы до очень выпуклой. Механизм аккомодации следующий.

У молодого человека хрусталик состоит из прочной эластичной капсулы, заполненной вязкой белковой, но прозрачной жидкостью. Если капсула не натянута, хрусталик имеет почти сферическую форму. Однако, как видно на рис. 49–10, вокруг хрусталика радиально расположены около 70 *подвешивающих связок*, которые тянут края хрусталика к внешней орбите глазного яблока. Эти связки прикреплены к передней границе сосудистой оболочки и сетчатки глаза и постоянно натянуты. Натяжение связок ведет к тому, что при нормальных условиях хрусталик остается относительно плоским.

Однако в месте прикрепления связок к глазному яблоку находится *ресничная мышца*, содержащая два отдельных набора гладкомышечных волокон — *меридиональные* и *циркулярные*. Меридиональные волокна идут от периферических концов поддерживающих связок к месту соединения роговицы со склерой. При сокращении этих мышечных волокон *периферические участки* связок хрусталика в месте их прикрепления смещаются в медиальном направлении, к краям роговицы, при этом снижается степень их натяжения и хрусталик освобождается от их тяги. Циркулярные волокна располагаются вокруг места прикрепления связок, и при их сокращении осуществляется сфинктерподобное действие, уменьшающее диаметр круга, по периметру которого прикреплены связки; это также ведет к ослаблению натяжения связок и освобождению капсулы хрусталика.

Таким образом, сокращение любого набора гладкомышечных волокон ресничной мышцы снижает натяжение связок и, следовательно, капсулы хрусталика, форма которого благодаря его естественной эластичности приближается к сферической.

Аккомодация регулируется парасимпатическими нервами. Как объясняется в главе 51, ресничная мышца почти полностью регулируется сигналами парасимпатических нервов, передаваемых к глазу по III паре черепного нерва от его ядра в стволе мозга. Возбуждение этих нервов ведет к сокращению обоих наборов волокон ресничной мышцы, что ослабляет натяжение связок, в результате хрусталик становится толще, и его преломляющая сила увеличивается. Это позволяет глазу фокусировать более близкие объекты, чем при меньшей преломляющей силе. Следовательно, для постоянного четкого фокусирования объекта по мере его приближения к глазу количество парасимпатических импульсов, прибывающих к ресничной мышце, должно постепенно возрастать. (Возбуждение симпатических нервов ведет к расслаблению ресничной мышцы, но этот эффект настолько слаб, что практически не играет никакой роли в нормальном механизме аккомодации; подробно это обсуждается в главе 51.)

Пресбиопия. По мере старения человека его хрусталик становится больше и толще и теряет свою эластичность, отчасти из-за прогрессирующей денатурации белков хрусталика. Способность хрусталика изменять форму с возрастом уменьшается, и степень аккомодации снижается к 45–50 годам до 2 дптр; к 70 годам — до нуля. Это состояние известно как пресбиопия.

Как только человек достигает состояния пресбиопии, каждый его глаз постоянно остается сфокусированным на определенном расстоя-

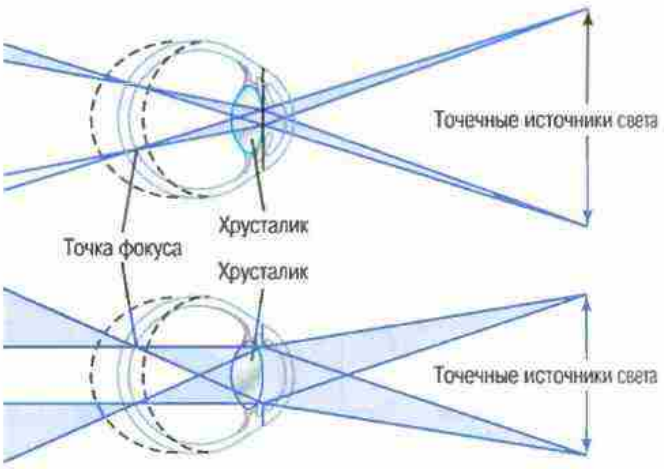


Рис. 49–11

Влияние маленького (вверху) и большого (внизу) отверстия зрачка на глубину фокуса

нии, которое зависит от физических особенностей глаз данного человека. Глаза больше не могут приспосабливаться к фиксации объекта ни на близком, ни на дальнем расстоянии, поэтому старый человек должен носить бифокальные очки, верхний сегмент которых сфокусирован на дальних объектах, а нижний — на близких (например, для чтения).

Диаметр зрачка

Главной функцией радужной оболочки является увеличение количества входящего в глаз света в темноте и уменьшение его количества на свету. Рефлекторная регуляция этого механизма обсуждается в главе 51, посвященной неврологии глаза.

Количество света, входящего в глаз через зрачок, пропорционально *площади поверхности* зрачка или *квадрату его диаметра*. Диаметр зрачка человеческого глаза может изменяться примерно от 1,5 мм до 8 мм. За счет изменения отверстия зрачка количество входящего в глаз света может меняться примерно в 30 раз.

Глубина резкости оптической системы глаза возрастает при уменьшении диаметра зрачка. На рис. 49–11 показаны два глаза, одинаковые во всем, за исключением диаметра зрачков. В верхнем глазу диаметр зрачка небольшой, а в нижнем глазу диаметр зрачка больше. Перед каждым глазом размещены два точечных источника света; свет от каждого источника проходит через отверстие зрачка и фокусируется на сетчатке. Следовательно, в обоих глазах сетчатка «видит» две четко сфокусированные точки света. При смещении сетчатки вперед или назад по отношению к положению фокуса размер каждой точки в верхнем глазу почти не меняется, тогда как в нижнем глазу каждая точка заметно увеличивается в размере, становясь «нерезким кружком». Другими словами, *глубина резкости* оптической системы верхнего глаза гораздо больше, чем нижнего. Если оптическая система имеет большую глубину резкости, возможно значительное смещение сетчатки от фокальной плоскости или значительное изменение силы хрусталика практически без потери резкости изображения на сетчатке. При «неглубоком» фокусе даже небольшое смещение сетчатки от фокальной плоскости ведет к чрезмерному размыванию изображения.

Самая большая глубина резкости возможна при минимальном диаметре зрачка. Это связано с тем, что при очень маленьком отверстии почти все лучи проходят через центр линзы, а большинство центральных лучей, как объяснялось ранее, всегда находятся в фокусе.

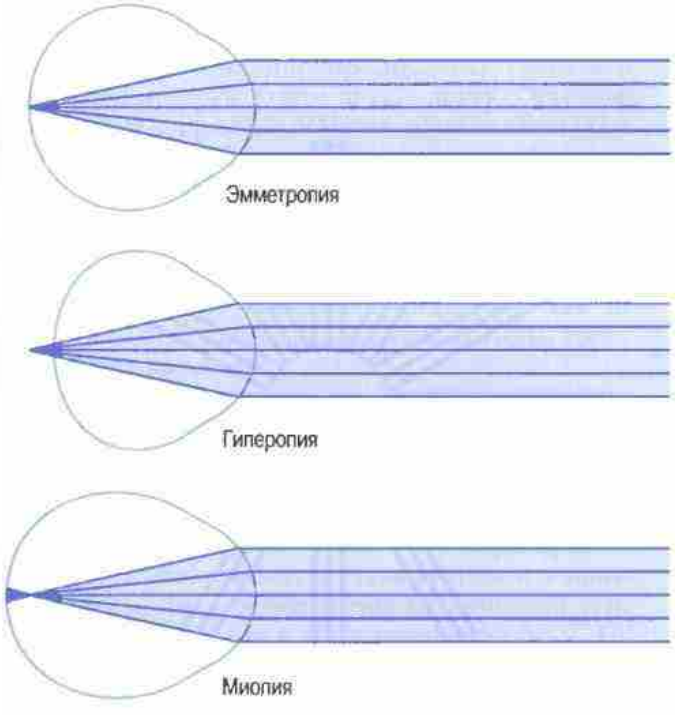


Рис. 49–12

Фокусирование параллельных лучей света на сетчатке при эмметропии, позади сетчатки при гиперопии и впереди сетчатки при миопии

Нарушения преломления (рефракции)

Эмметропия (нормальное зрение). Как показано на рис. 49–12, глаз считают нормальным, или эмметропическим, если *при полном расслаблении ресничной мышцы* параллельные световые лучи *от дальних объектов* фокусируются точно на сетчатке. Это означает, что эмметропический глаз может ясно видеть все отдаленные объекты без сокращения его ресничной мышцы. Однако для фокусирования близко расположенных объек-

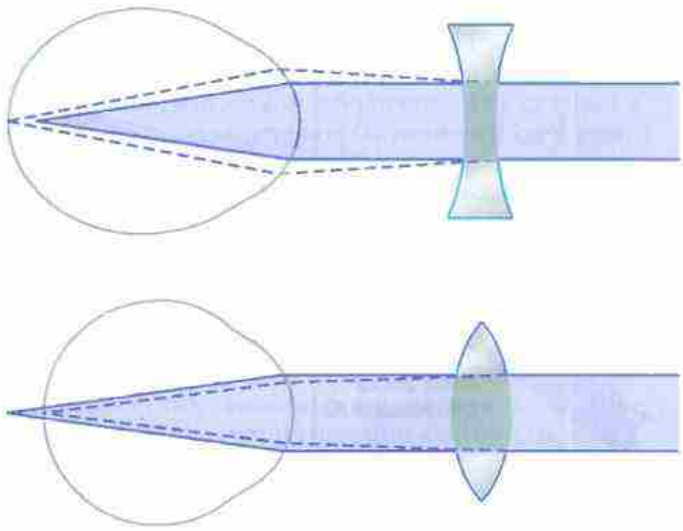


Рис. 49–13

Коррекция миопии вогнутой линзой и коррекция гиперопии выпуклой линзой

тов необходимо сокращение ресничной мышцы глаза, что обеспечивает соответствующие степени аккомодации.

Гиперопия (дальнозоркость). Гиперопия, или дальнозоркость, обычно бывает, если глазное яблоко слишком короткое или оптическая система глаза слишком слабая. В этом случае, как показано в средней части рис. 49–12, параллельные световые лучи не достаточно преломляются ослабленной оптической системой, чтобы сфокусироваться на сетчатке к моменту, когда они ее достигают. Для преодоления этой аномалии должна сокращаться ресничная мышца, чтобы увеличить преломляющую силу хрусталика. Дальнозоркий человек способен фокусировать отдаленные объекты на сетчатке с помощью механизма аккомодации. Если для этого достаточно лишь небольшого сокращения ресничной мышцы, у человека остается еще значительный запас аккомодации, и в этом случае сохраняется возможность четко фокусировать на сетчатке объекты все более близкие до тех пор, пока ресничная мышца не сократится до своего предела. В старости, когда хрусталик становится пресбиопическим, дальнозоркому человеку недостаточно аккомодации для четкого фокусирования на сетчатке даже отдаленных объектов, не говоря уже о близких.

Миопия (близорукость). При миопии, или близорукости, в условиях полного расслабления ресничной мышцы световые лучи от отдаленных объектов фокусируются перед сетчаткой, как показано в нижней части рис. 49–12. Это обычно бывает при слишком большой длине глазного яблока, но может также быть следствием слишком большой преломляющей силы оптической системы глаза.

Не существует механизма для уменьшения преломляющей силы хрусталика ниже уровня, который он имеет при полностью расслабленной ресничной мышце. Следовательно, близорукий человек не имеет возможности четко фокусировать на сетчатке отдаленные объекты. Однако по мере приближения объекта к глазу он, наконец, оказывается достаточно близко, чтобы его изображение сфокусировалось на сетчатке. Затем, если расстояние от объекта до глаза становится еще меньше, для четкого фокусирования изображения глаз «использует» механизм аккомодации. Таким образом, близорукий человек имеет определенную ограниченную «дальнюю точку» ясного видения.

Коррекция миопии и гиперопии с помощью линз. Вспомните, что световые лучи, проходящие через вогнутую линзу, расходятся. Если преломляющие поверхности глаза имеют слишком большую силу, как при *миопии*, чрезмерное преломление можно нейтрализовать, поместив перед глазом вогнутую сферическую линзу, разводящую лучи. Такая коррекция демонстрируется в верхней части рис. 49–13.

Наоборот, у человека с *гиперопией*, т.е. со слишком слабой оптической системой глаза, нарушение зрения можно корректировать путем увеличения преломляющей силы с помощью помещенной перед глазом выпуклой сферической линзы. Такая коррекция демонстрируется в нижней части рис. 49–13.

Силу вогнутой или выпуклой линзы, необходимой для ясного видения, обычно определяют методом проб и ошибок, т.е., пробуя сначала сильную линзу, затем более сильную или более слабую, до тех пор пока не будет найдена линза, дающая наилучшую остроту зрения.

Астигматизм. Астигматизм — нарушение рефракции глаза, при котором зрительные образы, расположенные в перпендикулярных плоскостях, фокусируются на разных расстояниях. Чаще всего это связано со слишком большой кривизной

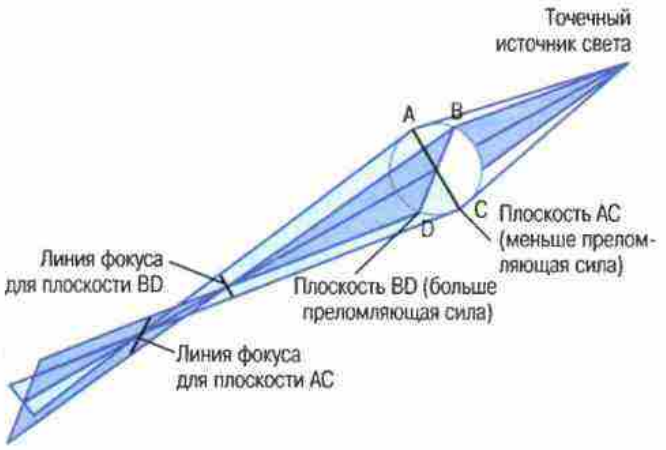


Рис. 49–14

Астигматизм, демонстрирующий, что световые лучи фокусируются на одном фокусном расстоянии в одной плоскости (плоскость AC) и на другом фокусном расстоянии в плоскости под прямым углом к первой (плоскость BD)

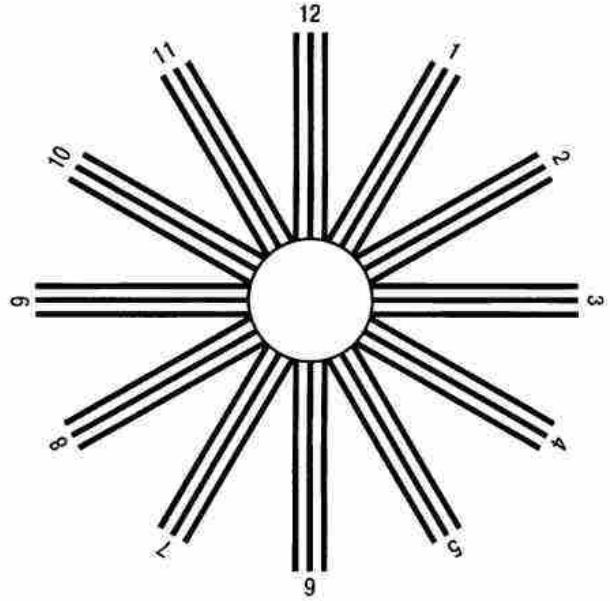


Рис. 49–15

Карта, составленная из параллельных черных полосок, ориентированных под разными углами, для определения оси астигматизма

роговицы в одной плоскости глаза. Примером астигматической линзы могла бы быть линза с поверхностью, подобной поверхности яйца, лежащего одной стороной к свету. Уровень кривизны в плоскости длинной оси яйца гораздо меньше, чем уровень кривизны по его короткой оси.

Поскольку кривизна астигматической линзы в одной плоскости меньше, чем в другой, световые лучи, проходящие через периферические части линзы в одной плоскости, отклоняются в меньшей степени, чем лучи, проходящие через периферические части в другой плоскости. На рис. 49–14 показаны лучи света, исходящие из точечного источника и проходящие через продолговатую астигматическую линзу. Поскольку в вертикальном направлении кривизна линзы больше, чем в горизонтальном, лучи света в вертикальной плоскости (плоскость BD) преломляются сильнее. И наоборот, световые лучи в горизонтальной плоскости (плоскость AC) преломляются в меньшей степени. Отсюда ясно, что не все лучи света, проходящие через астигматическую линзу, собираются в общей фокусной точке, поскольку лучи, проходящие через одну плоскость, фокусируются гораздо дальше тех, которые проходят через другую плоскость.

Сила аккомодации глаза не может компенсировать астигматизм, поскольку при аккомодации кривизна хрусталика меняется примерно одинаково во всех плоскостях, тогда как при астигматизме каждая из двух плоскостей требует разной степени аккомодации. Таким образом, человек с астигматизмом без помощи очков никогда не увидит предметы в четком фокусе.

Коррекция астигматизма цилиндрической линзой. Астигматический глаз можно рассматривать как оптическую систему, составленную из двух разных по силе цилиндрических линз, размещенных под прямым углом друг к другу. Обычным способом коррекции астигматизма является подбор путем проб и ошибок сферической линзы, корригирующей фокус в одной из двух плоскостей астигматической линзы. Для исправления дефекта в другой плоскости используют дополнительную цилиндрическую линзу. Подбор такой линзы предполагает определение как дефектной оси, так и преломляющей силы, требуемой для коррекции.

Есть несколько методов, позволяющих определить ось аномального цилиндрического компонента оптической системы глаза. Один из этих методов основан на использовании параллельных черных полос, подобных тем, которые показаны на рис. 49–15. Часть этих параллельных полос вертикальные, другие горизонтальные, остальные расположены под различными углами к вертикальной и горизонтальной осям. Путем размещения различных сферических линз перед астигматическим глазом находят силу линзы, с помощью которой четко фокусируется один набор параллельных полос, но не исправляется расплывчатость набора полос, расположенных под прямым углом к резко фокусируемым. Исходя из физических законов оптики, *ось*

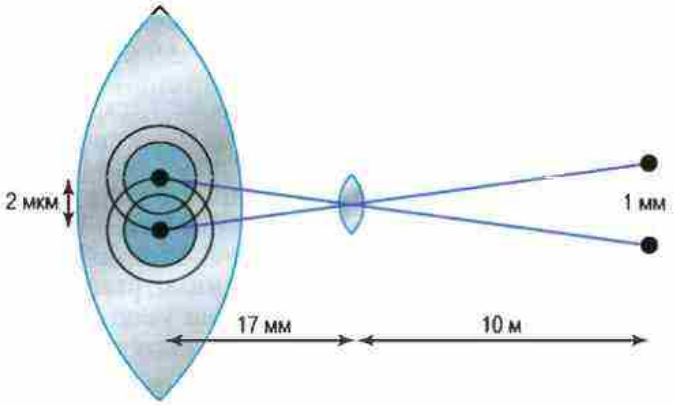


Рис. 49–16

Максимальная острота зрения для двух точечных источников света

находящегося вне фокуса цилиндрического компонента оптической системы параллельна нерезким полосам. После определения этой оси начинают искать необходимую для коррекции силу цилиндрической линзы. Это осуществляется с помощью разных по силе положительных и отрицательных цилиндрических линз, оси которых совпадают с нечеткими полосами. Подбор осуществляется до тех пор, пока не будет найдена цилиндрическая линза, позволяющая пациенту видеть все пересекающиеся полосы одинаково четко. Затем специалист-оптик должен отшлифовать эту специальную линзу, в которой комбинируются сферическая и цилиндрическая коррекции по соответствующей оси.

Коррекция оптических аномалий с помощью контактных линз. Стеклянные или пластмассовые контактные линзы могут удобно размещаться непосредственно на передней поверхности роговицы. Эти линзы удерживаются на месте тонким слоем слезной жидкости, заполняющей пространство между контактной линзой и передней поверхностью глаза.

Особым свойством контактной линзы является то, что она практически сводит к нулю преломление, которое обычно происходит на передней поверхности роговой оболочки. Это связано с тем, что слезы между контактной линзой и роговицей имеют почти такой же индекс преломления, как у роговой оболочки, поэтому ее передняя поверхность больше не играет существенной роли в оптической системе глаза. Вместо этого главную роль играет внешняя поверхность контактной линзы, преломление которой заменяет обычное преломление роговой оболочки. Это особенно важно для людей с аномалиями рефракции глаз, связанными с неправильной формой роговицы, например при состоянии, называемом *кератоконусом*, когда поверхность роговицы имеет сложную конфигурацию в виде конуса. Без контактной линзы выпуклая роговая оболочка вызывает такое серьезное нарушение зрения, что почти никакие очки не могут его удовлетворительно корригировать. При использовании контактной линзы преломление роговицы

нейтрализуется и заменяется нормальным преломлением внешней поверхности контактной линзы.

Контактные линзы имеют также несколько других преимуществ, среди которых можно отметить следующие: (1) линза поворачивается вместе с глазом и дает более широкое поле зрения по сравнению с очками; (2) контактная линза мало влияет на размер объекта, который видит через нее человек, тогда как линзы, расположенные перед глазом примерно на расстоянии 1 см, кроме исправления фокуса влияют также и на размер изображения.

Катаракта. Это наиболее распространенная патология глаз, которая встречается главным образом у людей старшего возраста. При катаракте определенная часть хрусталика становится мутной, или непрозрачной. На ранней стадии формирования катаракты происходит денатурация белков некоторых волокон хрусталика. Позднее эти белки свертываются, формируя непрозрачные области вместо нормальных прозрачных белковых волокон.

Если катаракта значительно затрудняет прохождение света, что серьезно нарушает зрение, состояние можно исправить хирургическим путем, удалив хрусталик. После этого глаз теряет бóльшую часть его преломляющей силы, которая должна быть замещена мощной выпуклой линзой перед глазом; но обычно вместо удаленного хрусталика в глаз имплантируется искусственный пластиковый хрусталик.

Острота зрения

Теоретически пятно света от отдаленного точечного источника при фокусировании на сетчатке должно быть бесконечно малым. Однако поскольку оптическая система глаза несовершенна, такое пятно на сетчатке даже при максимальном разрешении оптической системы нормального глаза обычно имеет общий диаметр приблизительно 11 мкм. В центре пятна яркость самая высокая, а по направлению к его краям яркость постепенно убывает, как показано для двух точечных источников света на рис. 49–16.

Средний диаметр колбочек в *ямке* сетчатки (центральная часть сетчатки, где самая высокая острота зрения) равен примерно 1,5 мкм, что составляет 1/7 диаметра пятна света. Однако поскольку пятно света имеет яркую центральную точку и затененные края, человек в норме может различить две отдельные точки при расстоянии на сетчатке между их центрами около 2 мкм, что немного больше ширины колбочек центральной ямки. Это различение точек также показано на рис. 49–16.

Нормальная острота зрения человеческого глаза для различения точечных источников света составляет примерно 25 дуговых сек. Следовательно, когда световые лучи от двух отдельных точек достигают глаза под углом 25 сек

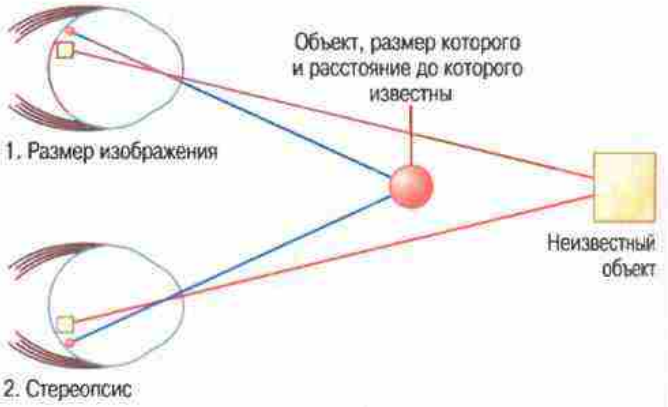


Рис. 49–17

Ощущение расстояния (1) по размеру изображения на сетчатке и (2) по результату стереопсиса

между ними, они обычно распознаются как две точки вместо одной. Это означает, что человек с нормальной остротой зрения, глядя на два ярких точечных источника света с расстояния 10 м, может различить эти источники как отдельные объекты лишь в том случае, если они находятся на расстоянии 1,5–2 мм друг от друга.

При диаметре ямки меньше 500 мкм менее 2° поля зрения попадают в область сетчатки с максимальной остротой зрения. Вне области центральной ямки острота зрения постепенно ослабевает, снижаясь более чем в 10 раз при достижении периферии. Это происходит потому, что в периферических частях сетчатки по мере удаления от центральной ямки все большее число палочек и колбочек связывается с каждым волокном зрительного нерва (см. главу 51).

Клинический метод определения остроты зрения. Карта для тестирования глаз обычно состоит из букв различных размеров, помещенных на расстоянии около 6 м (20 футов) от тестируемого человека. Если человек с этого расстояния хорошо видит буквы, которые должен видеть в норме,

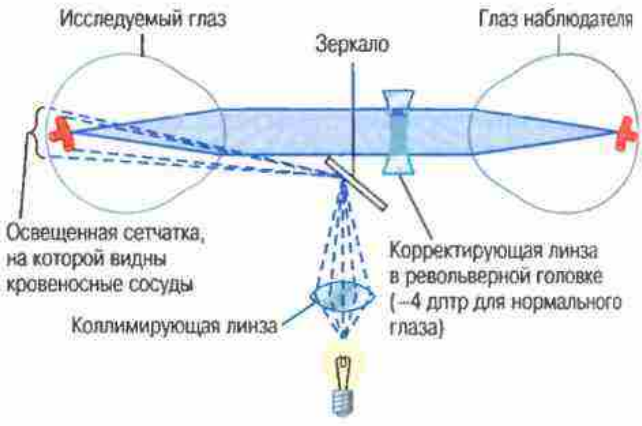


Рис. 49–18

Оптическая система офтальмоскопа

говорят, что его острота зрения равна 1,0 (20/20), т.е. зрение нормальное. Если человек с этого расстояния видит только те буквы, которые в норме должны быть видны с 60 м (200 футов), говорят, что у человека зрение 0,1 (20/200). Другими словами, клинический метод оценки остроты зрения использует математическую долю, отражающую отношение двух расстояний, или отношение остроты зрения данного человека к нормальной остроте зрения.

Определение расстояния от глаза до объекта. Восприятие глубины

Существуют три главных способа, с помощью которых человек обычно определяет расстояние до объекта: (1) размеры изображений известных объектов на сетчатке; (2) феномен параллакса перемещения; (3) явление стереопсиса. Способность определять расстояние называют *восприятием глубины.*

Определение расстояния по размерам изображений известных объектов на сетчатке глаза. Если известно, что рост человека, которого вы видите, равен 180 см, определить, как далеко от вас человек, можно просто по размеру его изображения на сетчатке. Это не значит, что каждый из нас сознательно думает о размере на сетчатке, но мозг обучается автоматически вычислять расстояния до объектов по размерам изображений, когда данные известны.

Определение расстояния по параллаксу перемещения. Другим важным способом определения расстояния от глаза до объекта является степень изменения параллакса перемещения. Если человек смотрит вдаль совершенно неподвижно, никакого параллакса нет. Однако при смещении головы в одну или другую сторону изображения близко расположенных объектов быстро движутся по сетчатке, тогда как образы отдаленных объектов остаются почти неподвижными. Например, при смещении головы в сторону на 2,54 см изображение объекта, расположенного на этом расстоянии от глаз, движется практически через всю сетчатку, тогда как смещение изображения объекта, удаленного от глаз на 60 м, не ощущается. Таким образом, при использовании механизма меняющегося параллакса можно определять *относительные расстояния* до различных объектов даже одним глазом.

Определение расстояния с помощью стереопсиса. Бинокулярное зрение. Другой причиной ощущения параллакса является бинокулярное зрение. Поскольку глаза сдвинуты относительно друг друга чуть больше 5 см, изображения на сетчатках глаз отличаются друг от друга. Например, объект, находящийся перед носом на расстоянии 2,54 см, формирует изображение на левой стороне сетчатки левого глаза и на правой стороне сетчатки правого глаза, тогда как изображения небольшого объекта, расположенного перед носом и отстоящего от него на 6 м, формируются в тесно корреспондирующих точках в центрах обеих сетчаток. Этот тип параллакса демонстрируется на рис. 49–17, где показано, что изображения красного пятна и желтого квадрата проецируются в противоположных участках двух сетчаток в связи с тем, что объекты находятся на разном расстоянии перед глазами. Такой тип параллакса бывает всегда при зрении двумя глазами. Именно бинокулярный парал-

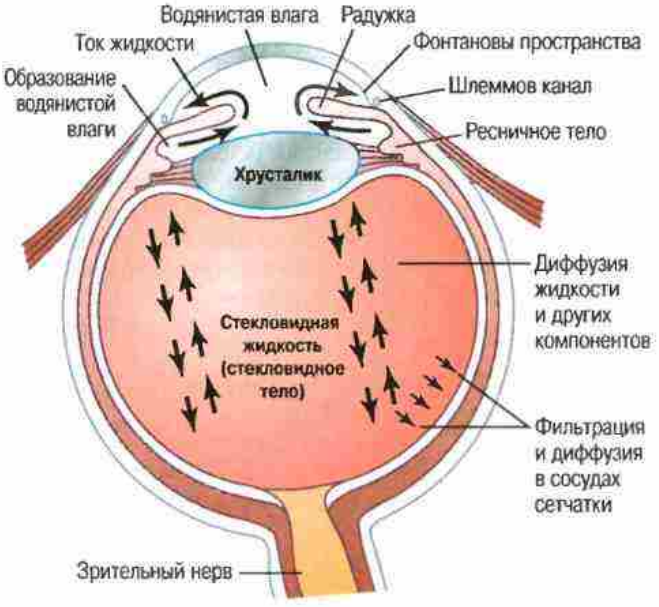


Рис. 49–19

Формирование и ток жидкости в глазу

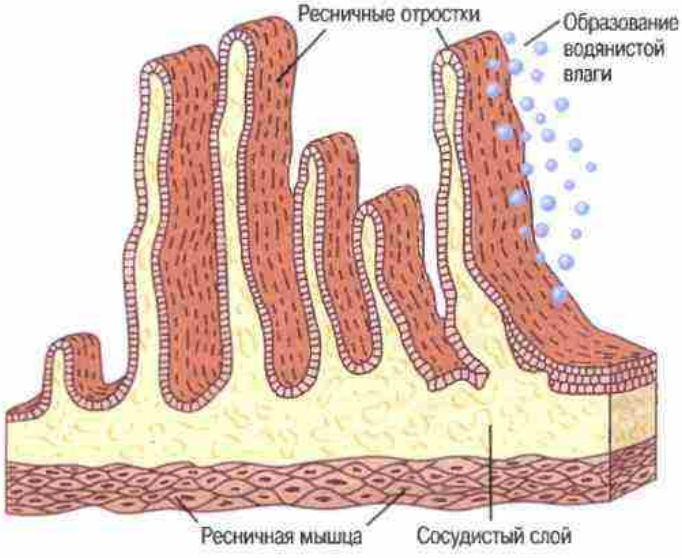


Рис. 49–20

Анатомия ресничных отростков. Водянистая влага формируется на их поверхностях

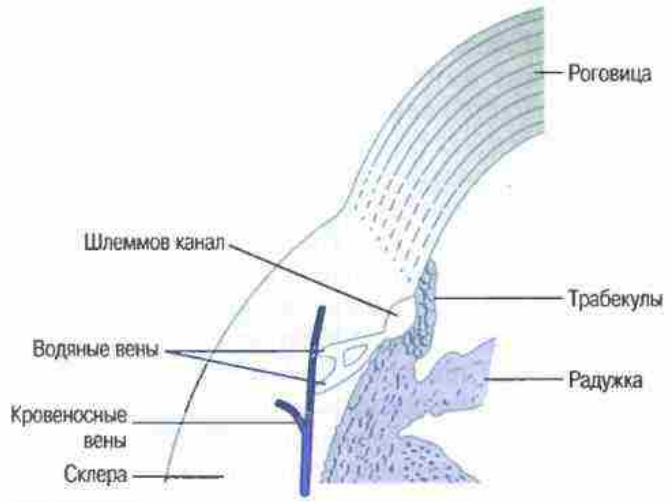


Рис. 49–21

Анатомия иридо-корнеального угла. Система оттока водянистой влаги из глазного яблока в вены конъюнктивы

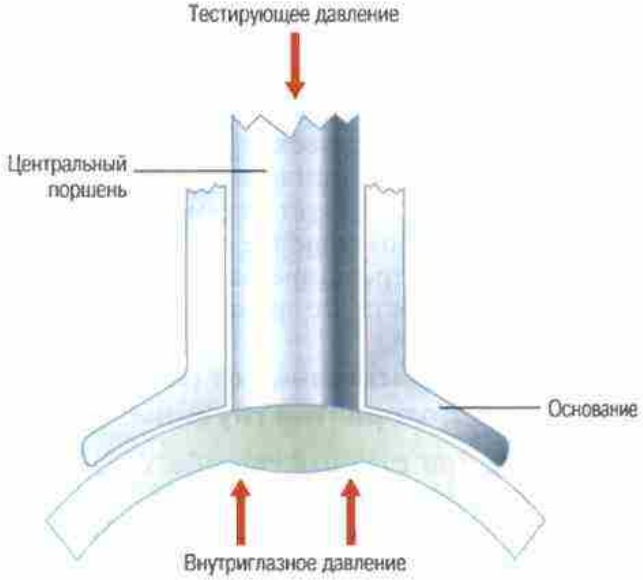


Рис. 49–22

Принцип устройства тонометра

лакс (или *стереопсис*) практически полностью отвечает за гораздо более высокую способность к оценке расстояния *до близко расположенных объектов* для человека с двумя глазами по сравнению с человеком, имеющим только один глаз. Однако стереопсис фактически бесполезен для восприятия глубины на расстояниях за пределами 15–60 м.

Офтальмоскоп

Офтальмоскоп — инструмент, с помощью которого можно заглянуть в глаз человека и ясно увидеть его сетчатку. Хотя офтальмоскоп кажется относительно сложным инструментом, принципы его устройства просты (рис. 49–18).

При наличии яркого пятна света на сетчатке *эмметропического глаза* световые лучи от этого пятна дивергируют по направлению к оптической системе глаза. После прохождения через оптическую систему лучи параллельны друг другу, потому что сетчатка расположена позади оптической системы на расстоянии, равном фокусной длине. Затем, когда эти параллельные лучи проходят в эмметропический глаз наблюдателя, они снова фокусируются в точке фокуса на его сетчатке, поскольку она также расположена позади оптической системы глаза на расстоянии, равном фокусной длине. Любое пятно света на сетчатке исследуемого глаза проецируется в точке фокуса на сетчатке глаза наблюдателя. Таким образом, если заставить сетчатку человека излучать свет, изображение этой сетчатки будет фокусироваться на сетчатке наблюдателя при условии, что оба глаза эмметропичны.

Чтобы сделать офтальмоскоп, необходимо лишь разработать способ освещения исследуемой сетчатки. Тогда отраженный от сетчатки свет может быть виден наблюдателю просто при размещении этих двух глаз близко друг к другу. Для освещения сетчатки исследуемого глаза перед ним под углом размещается зеркало или сегмент призмы так, чтобы свет лампы отражался в исследуемом глазу (см. рис. 49–18). Таким образом, сетчатка освещается через зрачок, и наблюдатель заглядывает в зрачок субъекта через край зеркала или призмы или через специально предназначенную для этого призму.

Эти принципы приложимы только к людям с эмметропическими глазами. Если глаза исследуемого или наблюдателя имеют аномалии рефракции, необходима коррекция преломляющей силы глаза наблюдателя, чтобы он мог видеть четкое изображение сетчатки исследуемого. Обычный офтальмоскоп имеет ряд очень маленьких линз, вмонтированных в револьверную головку. Эта головка может вращаться от одной линзы к другой до момента осуществления коррекции нарушенной рефракции с помощью подбора линзы соответствующей силы. У здоровых молодых людей происходит естественная рефлекторная аккомодация, ведущая к увеличению силы хрусталика каждого глаза примерно на +2 дптр. Для исправления этого эффекта необходимо повернуть револьверную головку с линзами приблизительно до уровня коррекции –4 дптр.

Система жидкостей глаза. Внутриглазная жидкость

Глаз заполнен *внутриглазной жидкостью*, поддерживающей достаточное давление в глазном яблоке для удержания его в растянутом состоянии. На рис. 49–19 видно, что эту жидкость можно разделить на две части: *водянистую влагу*, которая находится перед хрусталиком, и *стекловидную жидкость*, расположенную между задней поверхностью хрусталика и сетчаткой. Водянистая влага — свободно текущая жидкость, тогда

как стекловидная жидкость, иногда называемая *стекловидным телом*, представляет собой студенистую массу, скрепленную тонкой волокнистой сетью, состоящей главным образом из сильно удлиненных протеогликановых молекул. И вода, и растворенные вещества могут медленно *диффундировать* в стекловидном теле, но *тока жидкости практически нет.*

Водянистая влага непрерывно формируется и реабсорбируется. Баланс между ее формированием и реабсорбцией регулирует общий объем и давление внутриглазной жидкости.

Формирование водянистой влаги ресничным телом

Водянистая влага формируется в глазу *со средней скоростью 2–3 мкл/мин.* По существу вся она секретируется *ресничными отростками,* представляющими собой узкие и длинные складки, выступающие из *ресничного тела* в пространство позади радужной оболочки, где связки хрусталика и ресничная мышца прикрепляются к глазному яблоку. Поперечное сечение этих ресничных отростков показано на рис. 49–20, а их связь с жидкостными камерами глаза видна на рис. 49–19. Из-за складчатой архитектуры ресничных отростков общая площадь их поверхности в каждом глазу составляет примерно 6 $см^2$ (весьма большая площадь, учитывая небольшой размер ресничного тела). Поверхности этих отростков покрыты эпителиальными клетками с мощной секреторной функцией, а непосредственно под ними расположена область, чрезвычайно богатая сосудами.

Водянистая влага почти полностью формируется в результате активной секреции эпителия ресничных отростков. Секреция начинается с активного транспорта ионов Na^+ в пространства между эпителиальными клетками. Ионы Na^+ тянут за собой ионы Cl^- и бикарбоната для поддержания электронейтральности. Все эти ионы вместе вызывают осмос воды из кровеносных капилляров, лежащих ниже, в тех же самых эпителиальных межклеточных пространствах, и получаемый в результате раствор выливается из пространств ресничных отростков в переднюю камеру глаза. Кроме того, через эпителий активным транспортом или облегченной диффузией переносятся некоторые питательные вещества, такие как аминокислоты, аскорбиновая кислота и глюкоза.

Отток водянистой влаги от глаза

После образования водянистой влаги ресничными отростками она сначала течет (ток жидкости), как показано на рис. 49–19, *через зрачок в переднюю камеру глаза.* Отсюда жидкость течет *вперед к хрусталику и в угол между роговой и радужной оболочками* и через сеть трабекул входит в *шлеммов канал,* который опорожняется во внеглазные вены. Рис. 49–21 демонстрирует анатомические структуры этого иридо-корнеального угла, где видно, что пространства между трабекулами простираются на всем пути от передней камеры до шлеммова канала. Последний представляет собой тонкостенную вену, которая проходит вокруг глаза по всей его периферии. Эндотелиальная мембрана канала настолько пористая, что даже большие белковые молекулы и небольшие твердые частицы, вплоть до размера красных клеток крови, могут проходить из передней камеры глаза в шлеммов канал. Хотя шлеммов канал является истинным венозным кровеносным сосудом, в него обычно течет так много водянистой влаги, что он заполняется этой влагой, а не кровью. Небольшие вены, идущие от шлеммова канала к большим венам глаза, обычно содержат только водянистую влагу, и их называют *водяными венами.*

Внутриглазное давление

Нормальное внутриглазное давление равно в среднем около 15 мм рт. ст., колеблясь в диапазоне от 12 до 20 мм рт. ст.

Тонометрия. Внутриглазное давление измеряют с помощью специального тонометра, принцип которого показан на рис. 49–22. Роговую оболочку глаза обезболивают местным анестетиком, и основание тонометра размещают на роговице. Затем слегка надавливают центральный поршень, что ведет к смещению внутрь части роговицы под поршнем. Величину смещения регистрируют на шкале тонометра, прокалиброванной в единицах измерения внутриглазного давления.

Регуляция внутриглазного давления. В нормальном глазу внутриглазное давление остается постоянным, обычно в пределах ±2 мм рт. ст. от его нормального уровня, равного в среднем около 15 мм рт. ст. Уровень этого давления определяется главным образом сопротивлением оттоку водянистой влаги из передней камеры глаза в шлеммов канал. Сопротивление создается сетью трабекул, через которые жидкость просачивается на своем пути из боковых углов передней камеры к стенке шлеммова канала. Эти трабекулы имеют мельчайшие отверстия, размером лишь 2–3 мкм. Скорость тока жидкости в канале заметно увеличивается при повышении давления. Когда внутриглазное давление в норме (около 15 мм рт. ст.), количество жидкости, оттекающей от глаза через шлеммов канал, обычно в среднем составляет 2,5 мкл/мин и равно притоку жидкости от ресничного тела. При этом давление остается на постоянном уровне около 15 мм рт. ст.

Механизм очищения трабекулярных пространств и внутриглазной жидкости. Когда большое количество органических остатков (дебриса) оказывается в водянистой влаге, как, например, после кровоизлияния в глаз или в процессе внутриглазной инфекции, эти остатки, вероятно, накапливаются в трабекулярных пространствах, ведущих от передней камеры глаза к шлеммову каналу. Органические остатки могут мешать адекватной реабсорбции жидкости из передней камеры глаза, иногда вызывая глаукому, речь о которой впере-

ди. Однако на поверхностях трабекулярных пластин имеется большое число фагоцитарных клеток. Непосредственно вне шлеммова канала есть слой внутритканевого геля, содержащий большое количество ретикулоэндотелиальных клеток, имеющих чрезвычайно высокую способность к поглощению и перевариванию частиц дебриса до низкомолекулярных веществ, которые затем могут абсорбироваться. Таким образом, эта фагоцитарная система способствует очищению трабекулярных пространств. Поверхность радужной оболочки и другие поверхности глаза позади нее покрыты эпителием, способным к фагоцитированию белков и мелких частиц из водянистой влаги, что помогает поддерживать чистоту жидкости.

Глаукома – основная причина слепоты. Глаукома является одной из наиболее распространенных причин слепоты. Это болезнь глаза, при которой внутриглазное давление становится патологически высоким, иногда резко повышаясь до 60–70 мм рт. ст. Давление выше 25–30 мм рт. ст. может вызвать потерю зрения, если удерживается в течение длительного периода. Чрезвычайно высокое давление может привести к слепоте в течение нескольких дней или даже часов. По мере повышения давления волокна зрительного нерва сжимаются в области зрительного диска, в месте их выхода из глазного яблока. Полагают, что это сжатие блокирует ток аксоплазмы от тел нейронов сетчатки в волокна зрительного нерва, ведущие к мозгу. В результате происходит потеря соответствующего питания этих волокон, что в итоге приводит к их гибели. Возможно, что сжатие артерии сетчатки, которая входит в глазное яблоко в области зрительного диска, также усиливает повреждение нервных элементов в связи с уменьшением питания сетчатки.

В большинстве случаев при глаукоме патологически высокое давление возникает в результате повышенного сопротивления оттоку жидкости через трабекулярные пространства в шлеммов канал в месте соединения радужной оболочки и роговицы. Например, при остром воспалении глаза лейкоциты и тканевые остатки могут блокировать трабекулярные пространства, вызывая резкое увеличение внутриглазного давления. При хронических состояниях, особенно у пожилых, вероятным виновником глаукомы, по-видимому, является фиброзная окклюзия трабекулярных пространств.

Глаукому иногда можно лечить путем закапывания в глаз веществ, которые диффундируют в глазное яблоко, снижая секрецию или увеличивая абсорбцию водянистой влаги. Если лекарственная терапия безуспешна, эффективного снижения давления можно добиться хирургическими методами, с помощью которых открываются пространства трабекул или создаются каналы, позволяющие жидкости течь непосредственно из жидкостных пространств глазного яблока в пространство под конъюнктивой снаружи глазного яблока.

Литература

Buisseret P. Influence of extraocular muscle proprioception on vision. Physiol Rev 75:323, 1995.

Congdon N.G., Friedman D.S., Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today. JAMA 290:2057, 2003.

Corbett J.J. The bedside and office neuro-ophthalmology examination. Semin Neurol 23:63, 2003.

Doane J.F. Accommodating intraocular lenses. Curr Opin Ophthalmol 15:16, 2004.

Farr A.K., Guyton D.L. Strabismus after retinal detachment surgery. Curr Opin Ophthalmol 11:207, 2000.

Gilmartin B. Myopia: precedents for research in the twenty-first century. Clin Exp Ophthalmol 32:305, 2004.

Guyton D.L. Sights and Sounds in Ophthalmology: Ocular Motility and Binocular Vision. St Louis: CV Mosby, 1989.

Khaw P.T., Shah P., Elkington A.R. Glaucoma–1: diagnosis. BMJ 328:97, 2004.

Krag S., Andreassen T.T. Mechanical properties of the human lens capsule. Prog Retin Eye Res 22:749, 2003.

Mathias R.T., Rae J.L., Baldo G.J. Physiological properties of the normal lens. Physiol Rev 77:21, 1997.

McBrien N.A., Gentle A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. Prog Retin Eye Res 22:307, 2003.

O'Shea J., Walsh V. Visual awareness: the eye fields have it? Curr Biol 14:R279, 2004.

Schaeffel F., Simon P., Feldkaemper M. et al. Molecular biology of myopia. Clin Exp Optom 86:295, 2003.

Schwartz K., Budenz D. Current management of glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 15:119, 2004.

Smith G. The optical properties of the crystalline lens and their significance. Clin Exp Optom 86:3, 2003.

Smith G., Atchison D.A. The Eye and Visual Optical Instruments. Cambridge: Cambridge University Press, 1997.

Weinreb R.N., Khaw P.T. Primary open-angle glaucoma. Lancet 363:1711, 2004.

Глаз: II. Функции рецепторов и нейронов сетчатки

Сетчатка — светочувствительная часть глаза, которая содержит: (1) *колбочки*, ответственные за цветовое зрение; (2) *палочки*, ответственные в основном за черно-белое зрение и зрение в темноте. При возбуждении палочек и колбочек сигналы сначала проводятся через последовательные слои нейронов самой сетчатки, затем — в нервные волокна зрительных путей и в итоге — в кору большого мозга. Целью этой главы является объяснение механизмов, с помощью которых палочки и колбочки воспринимают свет и цвет и преобразуют зрительный образ в сигналы зрительного нерва.

Анатомия и функция структурных элементов сетчатки

Слои сетчатки. На рис. 50–1 послойно показаны функциональные компоненты сетчатки (снаружи внутрь): (1) пигментный слой; (2) слой палочек и колбочек, выступающих в пигмент; (3) наружный ядерный слой, содержащий клеточные тела палочек и колбочек; (4) наружный сетчатый слой; (5) внутренний ядерный слой; (6) внутренний сетчатый слой; (7) слой ганглиозных клеток; (8) слой волокон зрительного нерва; (9) внутренняя пограничная мембрана.

После того как свет проходит через оптическую систему глаза и стекловидное тело, он *входит в сетчатку изнутри* (см. рис. 50–1). Прежде чем свет достигнет слоя палочек и колбочек, расположенного по всему наружному краю глаза, он проходит через ганглиозные клетки, сетчатые и ядерные слои. Толщина преодолеваемого светом слоя составляет несколько сотен микрометров, и этот путь через негомогенную ткань снижает остроту зрения. Однако в области центральной ямки сетчатки внутренние слои раздвинуты в стороны для уменьшения этой потери зрения.

Область центральной ямки сетчатки и ее значение для остроты зрения. На рис. 50–2 показана *ямка* — небольшая область в центре сетчатки, общей площадью немногим более 1 мм^2; она имеет особую способность к острому детальному видению. Эта *центральная ямка* диаметром лишь 0,3 мм почти полностью состоит из колбочек, особая структура которых помогает выявлять детали в зрительном образе. В частности, у колбочек центральной ямки особо длинные и тонкие тела в отличие от гораздо более толстых колбочек на периферии сетчатки. Кроме того, в области ямки кровеносные сосуды, ганглиозные клетки, внутренний ядерный слой клеток и сетчатые слои лежат не над колбочками, а смещены в сторону. Это позволяет свету проходить к колбочкам беспрепятственно.

Палочки и колбочки. На рис. 50–3 схематически изображены основные компоненты фоторецептора (палочки и колбочки). Как показано на рис. 50–4, наружный сегмент колбочки имеет форму конуса. В целом палочки у́же и длиннее колбочек, но не всегда. Так, в периферических частях сетчатки палочки имеют диаметр 2–5 мкм, а колбочки — 5–8 мкм; в центральной ямке колбочки тоньше и имеют диаметр лишь 1,5 мкм.

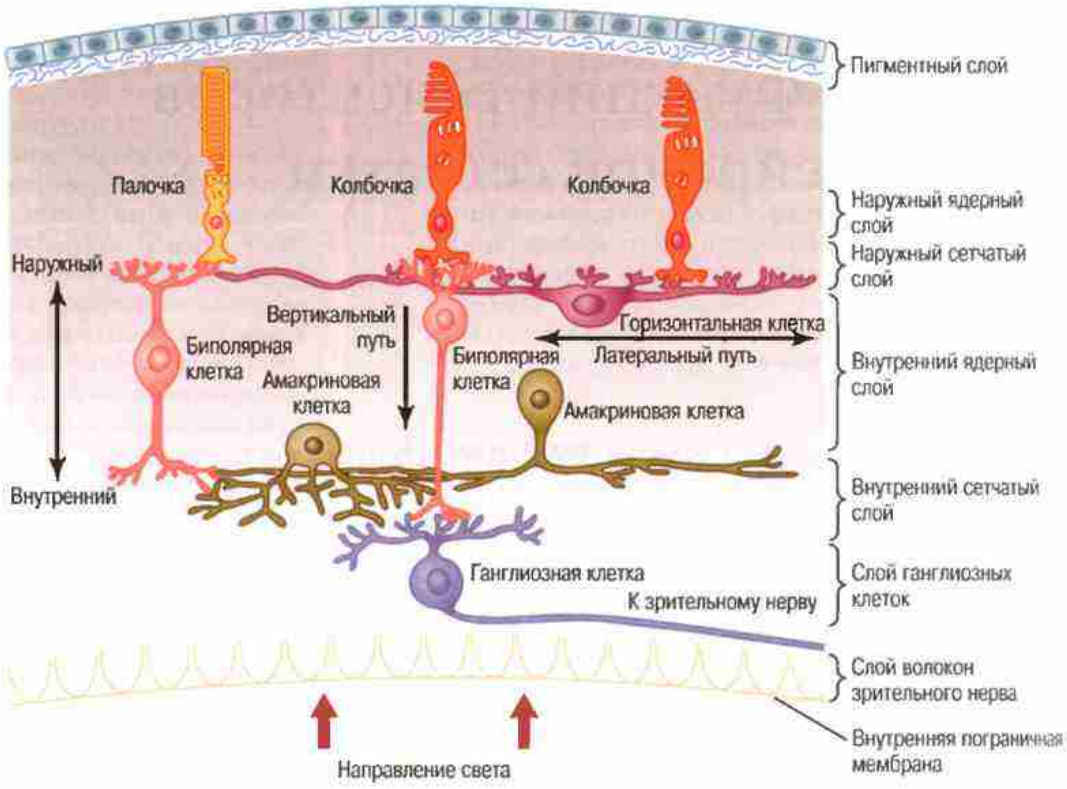


Рис. 50–1

Слои сетчатки

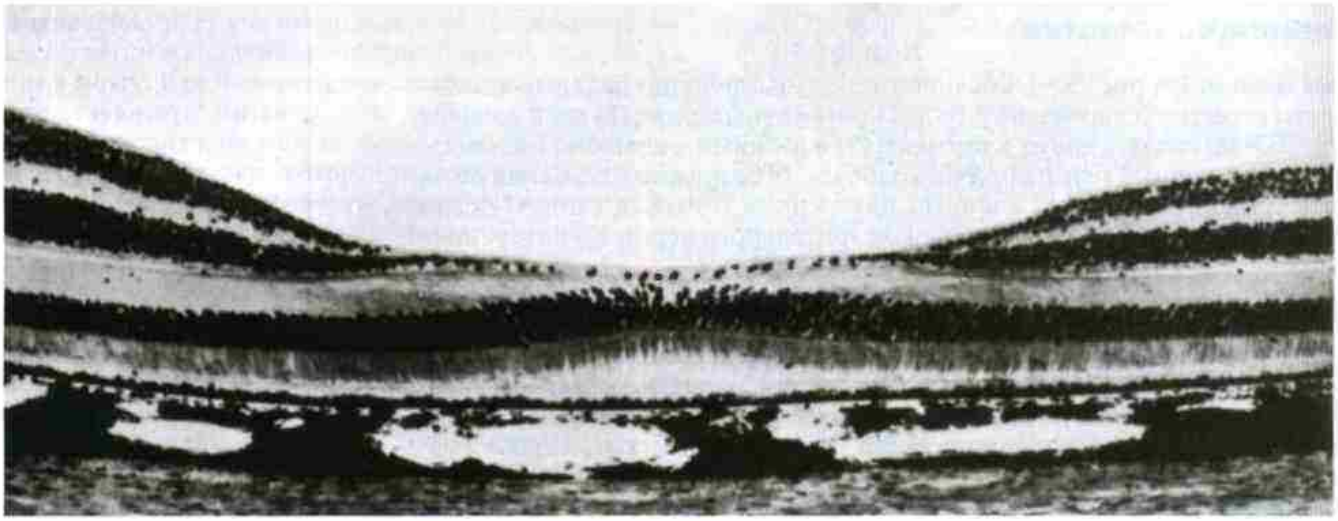


Рис. 50–2

Микрофотография желтого пятна и ямки в его центре. Обратите внимание на сдвинутые в стороны от ямки внутренние слои, что уменьшает помехи при проведении света [Fawcett D.W. Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986; courtesy H. Mizoguchi]

Справа на рис. 50–3 отмечены главные функциональные сегменты фоторецепторов: (1) *наружный сегмент*; (2) *внутренний сегмент*; (3) *ядро*; (4) *синаптическое тело*. Светочувствительное вещество находится в наружном сегменте; для палочек это *родопсин*, а в колбочках обнаруживается одно из трех «цветных» фоточувствительных веществ, обычно называемых просто *цветными пигментами* и функционирующих практически так же, как родопсин, кроме различий в спектральной чувствительности. На рис. 50–3 и 50–4 видно, что в *наружных сегментах* палочек и колбочек большое количество *дисков*. Они фактически представляют собой складки клеточной мембраны, «упакованные» в стопку. В каждой палочке или колбочке содержится примерно по 1000 дисков. И родопсин, и цветные пигменты — конъюгированные белки. Они включены в мембраны дисков в виде трансмембранных белков. Концентрация этих фоточувствительных пигментов в дисках так велика, что на их долю приходится около 40% всей массы наружного сегмента.

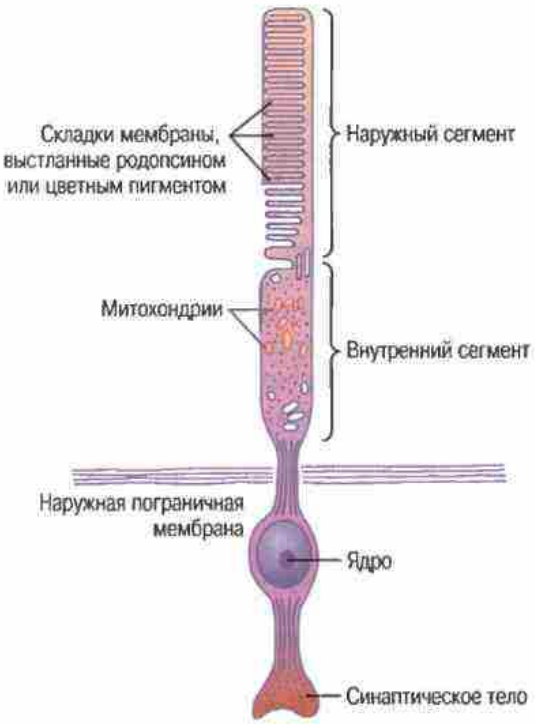


Рис. 50–3

Схематическое изображение функционально важных структурных элементов палочек и колбочек

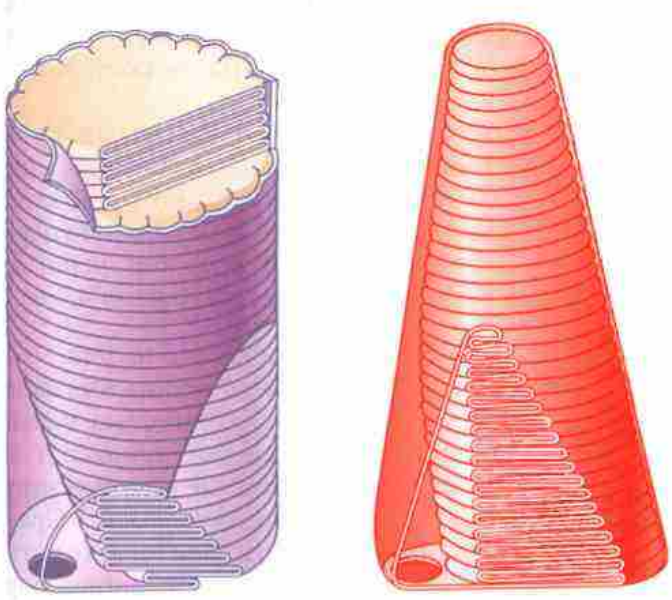


Рис. 50–4

Структура мембраны наружного сегмента палочки (слева) и колбочки (справа) (предоставлено R. Young)

Внутренний сегмент палочки или колбочки содержит обычную цитоплазму с цитоплазматическими органеллами. Особое значение имеют митохондрии — они играют важную роль в обеспечении фоторецепторной функции энергией.

Синаптическое тело — часть палочек и колбочек, которая соединяется с последующими нервными клетками (*горизонтальными* и *биполярными*), представляющими следующие звенья зрительного пути.

Пигментный слой сетчатки. Черный пигмент *меланин* пигментного слоя предупреждает отражение света в шаре глазного яблока; это чрезвычайно важно для ясного ви́дения. Этот пигмент выполняет ту же функцию, что и черное окрашивание внутренних частей фотокамеры. Без этого световые лучи отражались бы во всех направлениях внутри глазного яблока, вызывая диффузное освещение сетчатки, вместо нормального контраста между темными и яркими пятнами, что необходимо для формирования четких изображений.

Наглядным примером важности меланина пигментного слоя сетчатки является состояние зрения у *альбиносов* — людей с наследственной потерей пигмента меланина во всех частях тела. Когда альбинос входит в ярко освещенную комнату, попавший на его сетчатку свет внутри глазного яблока отражается во всех направлениях непигментированными поверхностями сетчатки и подлежащей склеры. В связи с этим одиночное дискретное пятно света, которое в норме возбудило бы только несколько палочек или колбочек, отражается повсюду и возбуждает много рецепторов. Следовательно, у альбиносов острота зрения, даже при наилучшей оптической коррекции, редко бывает выше 0,2–0,1 (20/100–20/200) при норме 1,0.

Кроме того, пигментный слой запасает большие количества *витамина А*, который перемещается вперед-назад через клеточные мембраны наружных сегментов палочек и колбочек, погруженных в пигмент. Позже будет показано, что витамин А — важный предшественник фоточувствительных веществ палочек и колбочек.

Кровоснабжение сетчатки. Центральная артерия сетчатки и хориоидея. Кровоснабжение внутренних слоев сетчатки осуществляется центральной артерией сетчатки, которая входит в глазное яблоко в центре зрительного нерва и затем делится, *обеспечивая питание всей внутренней поверхности сетчатки.* Таким образом, внутренние слои сетчатки имеют собственное кровоснабжение, независимое от других структур глаза.

Однако самый наружный слой сетчатки прилежит к *хориоидее* — очень богатой сосудами ткани, лежащей между сетчаткой и склерой. Наружные слои сетчатки, особенно наружные сегменты палочек и колбочек, зависят в основном от диффузии питательных веществ, особенно кислорода, из сосудов хориоидеи.

Отслойка сетчатки. Иногда сетчатка *отслаивается от пигментного эпителия.* В некоторых случаях причиной является повреждение глазного яблока, в результате жидкость или кровь собирается между сетчаткой и пигментным эпителием. Иногда отслойка связана с контрактурой тончайших коллагеновых волокон стекловидного тела, которые тянут части сетчатки внутрь глазного яблока.

Отчасти из-за диффузии через щель в месте отслойки, отчасти в связи с наличием независимого кровоснабжения сетчатки через ретинальную артерию отслоенная сетчатка может не подвергаться дегенерации в течение нескольких

дней, и возможно сохранение функции сетчатки с помощью хирургического восстановления ее нормальной связи с пигментным эпителием. Без хирургического вмешательства сетчатка разрушается и не может функционировать даже после хирургической репарации.

Фотохимия зрения

И палочки, и колбочки содержат вещества, которые распадаются под действием света, в результате возбуждаются нервные волокна, выходящие из глаза. Светочувствительное вещество в *палочках* называют *родопсином*; состав светочувствительных веществ в *колбочках*, называемых *пигментами колбочек*, или *цветными пигментами*, лишь немного отличается от родопсина.

В этом разделе мы обсудим в основном фотохимию родопсина, но те же явления приложимы и к пигментам колбочек.

Родопсин-ретиналевый зрительный цикл и возбуждение палочек

Родопсин и его распад под действием световой энергии. Наружный сегмент палочки, погруженный в пигментный слой сетчатки, примерно на 40% состоит из светочувствительного пигмента *родопсина*, или *зрительного пурпура*. Это вещество представляет собой соединение белка *скотопсина* и каротиноидного пигмента *ретиналя* (или *ретинена*). Важно, что ретиналь представлен в особой форме — 11-*цис*-*ретиналь*, поскольку только эта *цис*-форма может связываться со скотопсином для синтеза родопсина.

После поглощения световой энергии родопсин в течение незначительной доли секунды начинает распадаться (рис. 50–5).

Причиной этого является фотоактивация электронов в ретинальной части родопсина, что ведет к немедленному превращению *цис*-формы ретиналя в полностью-*транс*-форму, которая имеет ту же химическую структуру, что и *цис*-форма, но другую физическую структуру — прямую, а не изогнутую молекулу. Поскольку трехмерная ориентация реактивных участков полностью-*транс*-ретиналя больше не сходится с ориентацией реактивных участков белка скотопсина, эта форма ретиналя начинает отделяться от скотопсина. Непосредственный продукт реакции — *батородопсин* (*прелюмиродопсин*) — представляет собой частично расщепленную комбинацию полностью-*транс*-ретиналя и скотопсина. Батородопсин — весьма нестабильное вещество, которое распадается в течение наносекунд до *люмиродопсина*. Последний, в свою очередь, распадается в течение микросекунд до *метародопсина I*, затем в течение примерно миллисекунды превращается в *метародопсин II* и, наконец, гораздо медленнее (в течение нескольких секунд) расщепляется на отдельные продукты — *скотопсин* и полностью-*транс*-ретиналь.

Именно метародопсин II, называемый также *активированным родопсином*, вызывает электрические изменения в палочках, которые затем передают зрительный образ в центральную нервную систему в форме потенциалов действия зрительного нерва, что будет изложено далее.

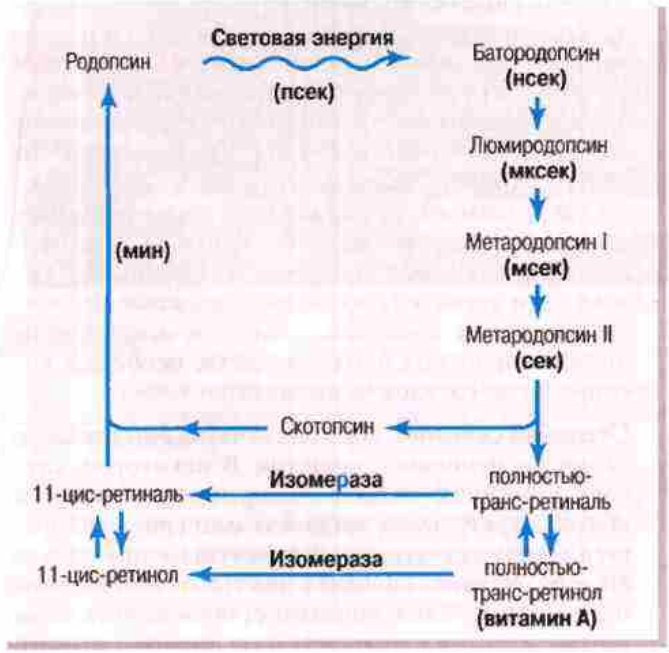


Рис. 50–5

Зрительный цикл родопсина и ретиналя в палочке, демонстрирующий распад родопсина под действием света с последующим медленным восстановлением его в процессе химических реакций

Восстановление родопсина. Как показано на рис. 50–5, первой стадией восстановления родопсина является обратное превращение полностью-*транс*-ретиналя в 11-*цис*-ретиналь. Этот процесс нуждается в метаболической энергии и катализируется ферментом *ретиналь-изомеразой*. Сразу после образования 11-*цис*-ретиналя он автоматически соединяется со скотопсином, вновь формируя родопсин, который остается стабильным, пока снова не начнется его распад при поглощении световой энергии.

Роль витамина А в формировании родопсина. На рис. 50–5 показан второй химический путь, с помощью которого полностью-*транс*-ретиналь может превращаться в 11-*цис*-ретиналь. Это происходит путем конверсии полностью-*транс*-ретиналя сначала в полностью-*транс*-ретинол — одну из форм витамина А. Затем под влиянием фермента изомеразы полностью-*транс*-ретинол превращается в 11-*цис*-ретинол. Наконец, 11-*цис*-ретинол конвертируется в 11-*цис*-ретиналь, который комбинируется со скотопсином,

формируя новый родопсин. Витамин А присутствует и в цитоплазме палочек, и в пигментном слое сетчатки. Следовательно, в норме при необходимости он всегда доступен для формирования нового ретиналя. С другой стороны, при избытке ретиналя в сетчатке он легко превращается снова в витамин А, уменьшая таким образом количество светочувствительного пигмента. Позднее мы увидим, что взаимопревращения ретиналя и витамина А особенно важны при долговременной адаптации сетчатки к различной интенсивности света.

Ночная слепота. Ночная слепота развивается у любого человека при значительном недостатке витамина А, поскольку без витамина А количество ретиналя и родопсина, которые могут формироваться, резко снижается. Состояние называют *ночной слепотой*, т.к. ночью освещенность слишком низкая для обеспечения адекватного зрения у людей с недостаточностью витамина А.

Для развития ночной слепоты человек должен не получать витамин А с пищей в течение многих месяцев, поскольку в норме в печени имеются большие запасы этого витамина. Сразу после развития этого состояния его можно иногда ликвидировать, если в течение часа ввести витамин А внутривенно.

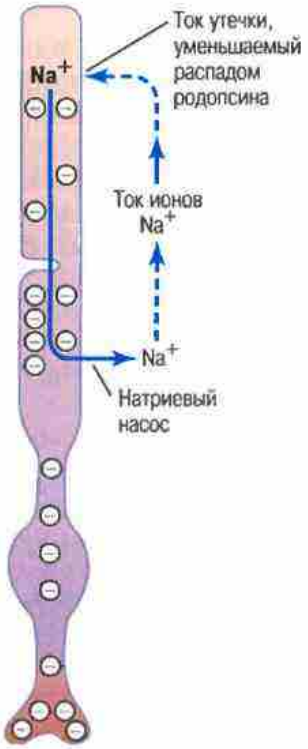


Рис. 50–6

Теоретическое обоснование генерации гиперполяризационного рецепторного потенциала при разрушении родопсина, которое ведет к снижению тока положительно заряженных ионов Na^+ в наружный сегмент палочки

Возбуждение палочек при активации родопсина светом

Рецепторный потенциал палочек представлен гиперполяризацией, а не деполяризацией. Возникающий под действием света в палочке рецепторный потенциал отличается от рецепторных потенциалов практически всех других сенсорных рецепторов, а именно: возбуждение палочки вызывает *увеличение отрицательности* ее мембранного потенциала, т.е. *гиперполяризацию*. Это противоположно снижению отрицательности (процессу деполяризации), которое происходит у других сенсорных рецепторов.

Но как активация родопсина ведет к гиперполяризации? Это связано с тем, что *при распаде родопсина снижается проводимость мембраны для ионов Na^+ в наружном сегменте палочек*. Это вызывает гиперполяризацию всей мембраны следующим образом.

На рис. 50–6 показано движение ионов Na^+ в полном электрическом контуре через внутренний и наружный сегменты палочки. Внутренний сегмент постоянно откачивает ионы Na^+ изнутри наружу, создавая отрицательный потенциал внутри всей клетки. Однако наружный сегмент палочки, где локализуются диски фоторецептора, ведет себя совершенно иначе; здесь мембрана палочки в *темноте* высокопроницаема для ионов Na^+. Следовательно, положительно заряженные ионы Na^+ постоянно текут назад, внутрь палочки, и нейтрализуют таким образом большую часть отрицательности внутри клетки. Таким образом, *в норме в темноте, когда палочки не возбуждены, существует сниженная электроотрицательность* на внутренней стороне мембраны палочки, составляющая примерно –40 мВ вместо обычных –70–80 мВ, характерных для большинства сенсорных рецепторов.

При действии света родопсин наружного сегмента палочки начинает распадаться, и это снижает натриевую проводимость мембраны наружного сегмента. В результате поступление ионов Na^+ внутрь палочки через этот сегмент *уменьшается*, хотя ионы Na^+ продолжают выкачиваться наружу через мембрану внутреннего сегмента. Таким образом, теперь палочку покидает большее количество ионов Na^+, чем поступает внутрь нее. Поскольку ионы Na^+ положительные, потеря их внутри палочки способствует увеличению отрицательности с внутренней стороны мембраны, и чем больше световой энергии попадает на палочку, тем выше становится электроотрицательность, т.е. выше *гиперполяризация*. При максимальной интенсивности света мембранный потенциал достигает уровня –70–80 мВ, который близок к потенциалу равновесия для ионов K^+.

Длительность рецепторного потенциала и логарифмическая зависимость между рецепторным потенциалом и интенсивностью света. Когда внезап-

но луч света попадает на сетчатку, временная гиперполяризация, возникающая в палочках, т.е. их *рецепторный потенциал*, достигает пика через 0,3 сек и продолжается более 1 сек. В колбочках изменение происходит в 4 раза быстрее, чем в палочках. Следовательно, зрительный образ, воздействующий на палочки сетчатки в течение лишь 1 миллионной доли секунды, иногда может вызывать ощущение видимого изображения в течение более секунды.

Другой особенностью рецепторного потенциала является то, что он примерно пропорционален логарифму интенсивности света. Это чрезвычайно важно, поскольку позволяет глазу различать интенсивности света в диапазоне, во много тысяч раз большем, чем при других обстоятельствах.

Механизм, с помощью которого распад родопсина снижает натриевую проводимость мембраны. Каскад усиления. При оптимальных условиях одиночный фотон света (самая малая квантовая единица световой энергии) может вызвать в палочке доступный для измерения рецепторный потенциал, равный примерно 1 мВ. Достаточно всего 30 фотонов света, чтобы вызвать половинное насыщение палочки (рецепторный потенциал, равный половине максимально возможного). Как такое небольшое количество света вызывает такой мощный эффект? Ответ в том, что фоторецепторы имеют чрезвычайно чувствительный каскад, усиливающий эффект стимуляции примерно в миллион раз, а именно:

1. *Фотон активирует электрон* в 11-*цис*-ретинале родопсина, что ведет к образованию *метародопсина II*, т.е. активной формы родопсина (см. рис. 50–5).
2. *Активированный родопсин* функционирует как фермент, активирующий много молекул *трансдуцина* (белка, присутствующего в неактивной форме в мембранах дисков и клеточной мембране палочек).
3. *Активированный трансдуцин* активирует гораздо больше молекул *фосфодиэстеразы*.
4. *Активированная фосфодиэстераза* сразу гидролизует много молекул *циклического гуанозинмонофосфата*, таким образом разрушая его. До этого цГМФ был связан с белком натриевого канала наружной мембраны палочки, в известном смысле «фиксируя» этот белок в открытом состоянии. Но на свету, когда фосфодиэстераза гидролизует цГМФ, эта фиксация прекращается, и каналы для натрия закрываются. Несколько сотен каналов закрывается в ответ на каждую изначально активированную молекулу родопсина. Поскольку поток ионов Na^+ через каждый из этих каналов в темноте был чрезвычайно быстрым, закрытие каждого канала блокирует вход более миллиона ионов Na^+ на все время, пока канал не откроется снова. Именно это уменьшение тока ионов Na^+ через мембрану и вызывает возбуждение палочки.
5. В течение примерно секунды другой фермент, всегда присутствующий в палочке, — *родопсинкиназа* — инактивирует активированный родопсин (метародопсин II), и весь каскад возвращается к нормальному состоянию с открытыми натриевыми каналами.

Таким образом, в палочках функционирует важный химический каскад, который усиливает действие одиночного фотона света, вызывая движение миллионов ионов Na^+. Это объясняет чрезвычайную чувствительность палочек в условиях полной темноты.

Колбочки в 30–300 раз менее чувствительны, чем палочки, но даже в этом случае возможно цветовое зрение при любой интенсивности света (если она больше, чем очень густые сумерки).

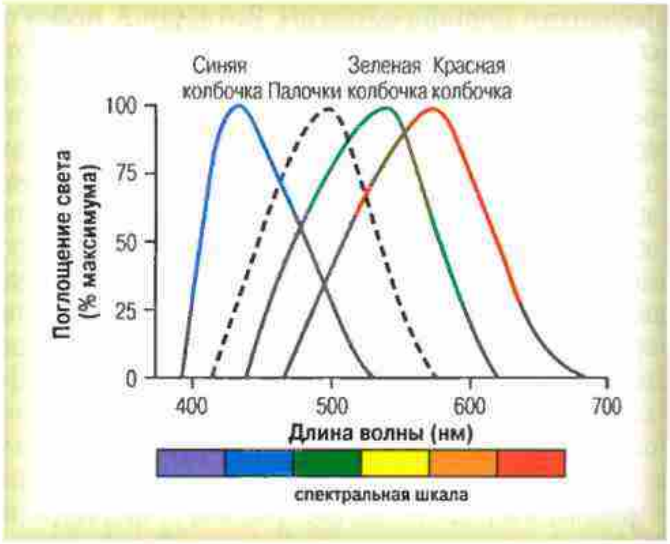


Рис. 50–7

Поглощение света пигментом палочек и пигментами трех цветочувствительных колбочек сетчатки человека (на основании кривых, зарегистрированных Marks W.B., Dobelle W.H., MacNichol E.F. Jr. Visual pigments of single primate cones. Science 143:1181, 1964; and by Brown P.K., Wald G. Visual pigments in single rods and cones of the human retina: direct measurements reveal mechanisms of human night and color vision. Science 144:45, 1964)

Фотохимия цветового зрения, осуществляемого колбочками

Как указывалось, фоточувствительные вещества в колбочках имеют почти такой же химический состав, как и родопсин в палочках. Различаются лишь белковые части — *опсины*, а именно: *фотопсины* в колбочках отличаются от *скотопсина* палочек. *Ретинальная часть* всех зрительных пигментов и в колбочках, и в палочках совершенно одинаковая. Следовательно, цветочувствительные пигменты колбочек — это комбинация ретиналя и фотопсинов.

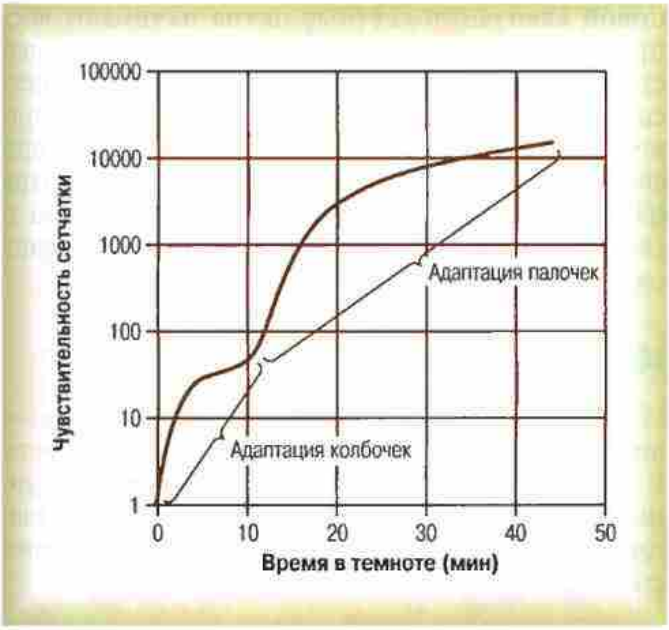


Рис. 50–8

Темновая адаптация, демонстрирующая взаимосвязь между адаптацией колбочек и палочек

Из дальнейшего обсуждения станет ясно, что в каждой колбочке присутствует лишь один из трех типов цветных пигментов, что делает колбочки избирательно чувствительными к различным цветам: синему, зеленому или красному. Эти цветные пигменты называют *синечувствительным, зеленочувствительным* и *красночувствительным пигментами*, соответственно. Их характеристики поглощения имеют максимумы для световых волн разной длины (445, 535 и 570 нм, соответственно). Такие же длины волн характеризуют максимальную светочувствительность колбочек каждого типа, что и объясняет способность сетчатки различать цвета. Примерные кривые поглощения для этих пигментов представлены на рис. 50–7. Показана также кривая поглощения для родопсина палочек с максимумом в области световых волн длиной 505 нм.

Автоматическая регуляция чувствительности сетчатки. Световая и темновая адаптации

Световая и темновая адаптации. Если человек находится на ярком свете в течение нескольких часов, и в палочках, и в колбочках происходит разрушение фоточувствительных веществ до ретиналя и опсинов. Кроме того, большое количество ретиналя в обоих типах рецепторов превращается в витамин А. В результате концентрация фоточувствительных веществ в рецепторах сетчатки значительно уменьшается, и чувствительность глаз к свету снижается. Этот процесс называют *световой адаптацией.*

Наоборот, если человек длительно находится в темноте, ретиналь и опсины в палочках и колбочках снова превращаются в светочувствительные пигменты. Кроме того, витамин А переходит в ретиналь, пополняя запасы светочувствительного пигмента, предельная концентрация которого определяется количеством опсинов в палочках и колбочках, способных соединяться с ретиналем. Этот процесс называют *темновой адаптацией.*

На рис. 50–8 показан ход темновой адаптации у человека, находящегося в полной темноте после нескольких часов пребывания на ярком свете. Видно, что сразу после попадания человека в темноту чувствительность его сетчатки очень низкая, но в течение 1 мин она увеличивается уже в 10 раз, т.е. сетчатка может реагировать на свет, интенсивность которого составляет 1/10 часть от предварительно требуемой интенсивности. Через 20 мин чувствительность возрастает в 6000 раз, а через 40 мин — примерно в 25000 раз.

Кривую, представленную на рис. 50–8, называют *кривой темновой адаптации.* Обратите внимание на ее изгиб. Начальная часть кривой связана с адаптацией колбочек, поскольку все химические события зрения в колбочках происходят примерно в 4 раза быстрее, чем в палочках. С другой стороны, изменения чувствительности колбочек в темноте никогда не достигают такой степени, как у палочек. Следовательно, несмотря на быструю адаптацию, колбочки всего через несколько минут прекращают адаптироваться, а чувствительность медленно адаптирующихся палочек продолжает возрастать в течение многих минут и даже часов, достигая чрезвычайной степени. Кроме того, большая чувствительность палочек связана с конвергенцией 100 или более палочек на одиночную ганглиозную клетку в сетчатке; реакции этих палочек суммируются, увеличивая их чувствительность, что изложено далее в этой главе.

Другие механизмы световой и темновой адаптаций. Кроме адаптации, связанной с изменениями концентрации родопсина или цветных фоточувствительных веществ, глаза имеют два других механизма световой и темновой адаптаций. Первый из них — *изменение размера зрачка* (см. главу 49). Это может вызвать примерно 30-кратную адаптацию в течение долей секунды путем изменения количества света, попадающего на сетчатку через отверстие зрачка.

Другим механизмом является *нервная адаптация*, происходящая в последовательной цепочке нейронов самой сетчатки и зрительного пути в головном мозге. Это значит, что при увеличении освещенности сигналы, передаваемые биполярными, горизонтальными, амакриновыми и ганглиозными клетками, сначала интенсивны. Од-

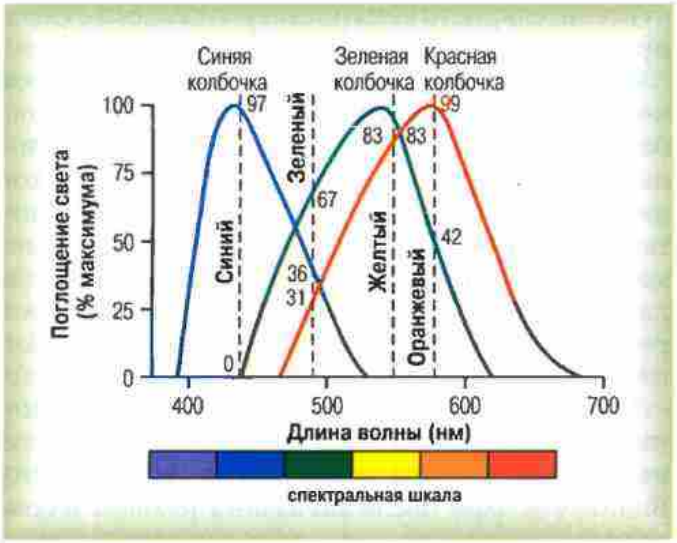


Рис. 50–9

Демонстрация степени стимуляции разных цветочувствительных колбочек монохроматическим светом четырех цветов: синего, зеленого, желтого и оранжевого

нако на разных этапах передачи по нервному контуру интенсивность большинства сигналов быстро снижается. В этом случае чувствительность изменяется лишь в несколько раз, а не в тысячи, как при фотохимической адаптации. Нервная адаптация, как и зрачковая, происходит за доли секунды, для полной адаптации посредством фоточувствительной химической системы требуются многие минуты и даже часы.

Значение световой и темновой адаптаций для зрения. В пределах от максимальной темновой до максимальной световой адаптации чувствительность глаза к свету может изменяться в 500000–1000000 раз, при этом чувствительность автоматически приспосабливается к изменениям освещенности.

Для регистрации изображений на сетчатке необходимо определение темных и светлых пятен в изображении. Для этого чувствительность сетчатки всегда отрегулирована таким образом, чтобы рецепторы реагировали на более светлые области, не реагируя на более темные. Недостаточность адаптации сетчатки проявляется, когда, например, человек выходит из кинотеатра на яркий солнечный свет. Тогда даже темные пятна в изображении кажутся чрезмерно яркими, и вследствие этого все изображение блекнет из-за низкого контраста между его различными частями. Острота зрения в этом случае очень низкая и остается низкой до тех пор, пока сетчатка не адаптируется настолько, чтобы темные области изображения больше не стимулировали рецепторы.

Наоборот, когда человек попадает со света в темноту, чувствительность сетчатки обычно столь низка, что даже светлые пятна изображения не могут возбудить рецепторы. После темновой адаптации светлые пятна начинают восприниматься глазом. Примером высочайшей степени световой и темновой адаптации является способность глаза видеть и при ярком солнечном свете после световой адаптации, и при свете звезд после темновой адаптации, несмотря на то, что интенсивности солнечного света и света звезд различаются примерно в 10 млрд раз.

Цветовое зрение

Из предыдущего раздела мы узнали, что разные колбочки чувствительны к свету разного цвета. В этом разделе обсуждается механизм, с помощью которого сетчатка различает разные градации цвета в зрительном диапазоне светового спектра.

Трехцветный механизм определения цвета

Все теории цветового зрения основаны на хорошо известном факте, что человеческий глаз может различать почти все цветовые оттенки при соответствующем смешивании в разных комбинациях лишь трех монохроматических светов: красного, зеленого и синего.

Спектральная чувствительность трех типов колбочек. На основании тестирования цветового зрения доказано, что спектральная чувствительность трех типов колбочек у человека практически совпадает с кривыми поглощения света для обнаруженных в колбочках трех типов пигментов. Эти кривые показаны на рис. 50–7 и на рис. 50–9 (с небольшими отличиями). Они могут объяснить большинство феноменов цветового зрения.

Интерпретация цвета в нервной системе. На рис. 50–9 видно, что оранжевый монохроматический свет с длиной волны 580 нм стимулирует красные колбочки на 99% (от их максимальной стимуляции при оптимальной длине волны), зеленые колбочки — на 42% и совсем не стимулирует синие колбочки (0%). Таким образом, отношение показателей стимуляции трех типов колбочек составляет 99 : 42 : 0. Нервная система интерпретирует такую комбинацию отношений как ощущение оранжевого. Синий монохроматический свет с длиной волны 450 нм совсем не стимулирует красные и зеленые колбочки (показатели стимуляции равны нулю), а синие колбочки стимулируются на 97%. Эта комбинация отношений (0 : 0: 97) интерпретируется нервной системой как синий цвет. Аналогично отношения 83 : 83 : 0 интерпретируются как желтый цвет, а 31 : 67 : 36 — как зеленый.

Ощущение белого света. Примерно равная стимуляция всех колбочек (красных, зеленых и си-

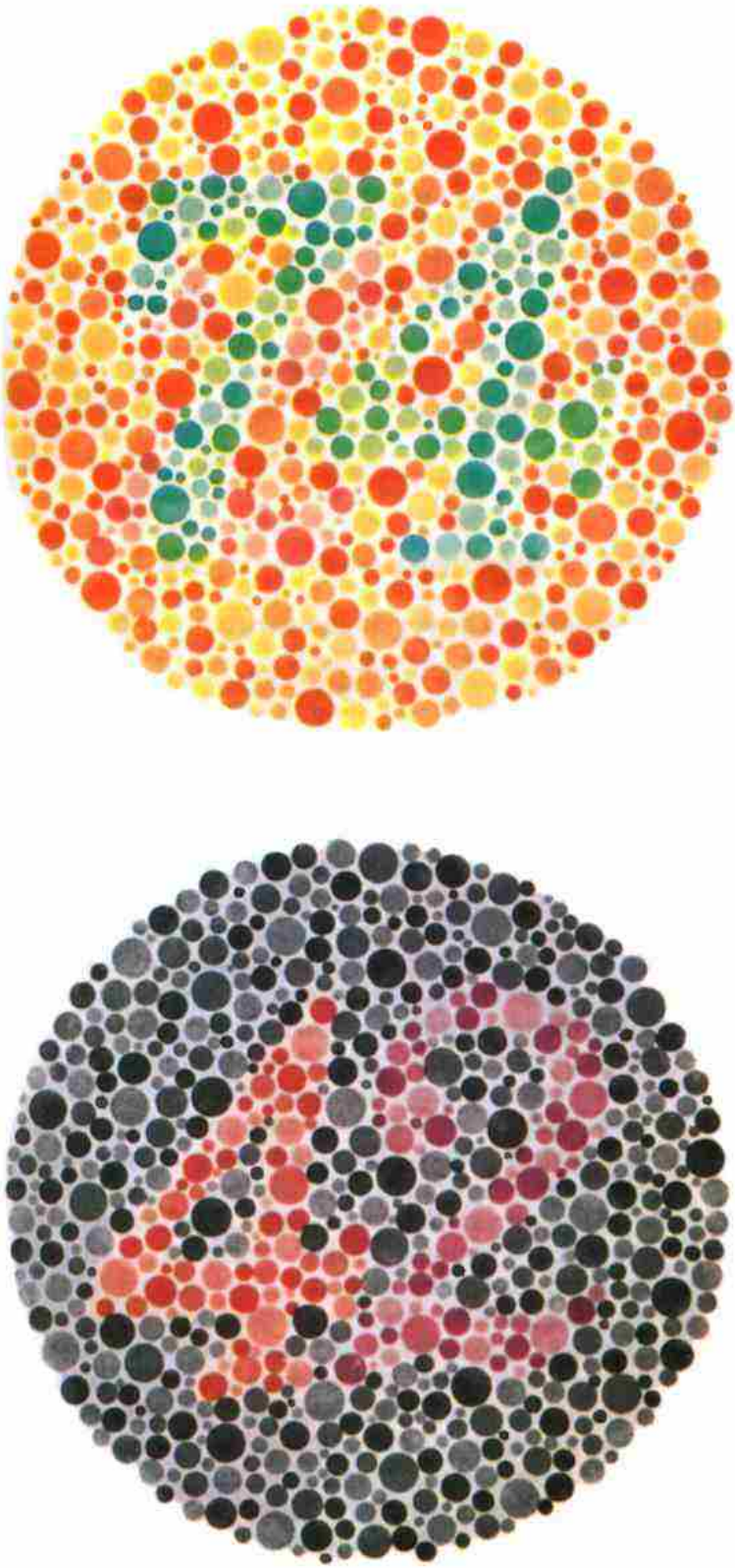


Рис. 50–10

Две карты Ишихара. На верхней карте нормальный человек читает «74», со слепотой на красный и зеленый цвета видит «21». На нижней карте человек со слепотой на красный цвет (протаноп) читает «2», а со слепотой на зеленый (дейтераноп) — «4». Человек с нормальным цветовым зрением видит «42». (Тестирование нарушений цветового зрения нельзя проводить с использованием этого материала. Для точного тестирования следует использовать оригинальные стереотипы Ishihara's Tests for Colour Blindness. Tokyo: Kanehara & Co.)

них) дает ощущение белого цвета. Не существует никакой длины волны, соответствующей белому цвету; белое — комбинация всех длин волн спектра. Кроме того, ощущение белого можно получить при стимуляции сетчатки комбинацией лишь трех выбранных цветов, стимулирующих соответствующие типы колбочек примерно в равной степени.

Слепота на отдельные цвета

Слепота на красно-зеленый цвет. Если в глазу отсутствует какая-нибудь группа цветочувствительных колбочек, человек не может различать некоторые цвета. Из рис. 50–9 ясно, что зеленый, желтый, оранжевый и красный цвета, соответствующие диапазону световых волн в пределах 525 и 675 нм, в норме отличаются друг от друга с помощью

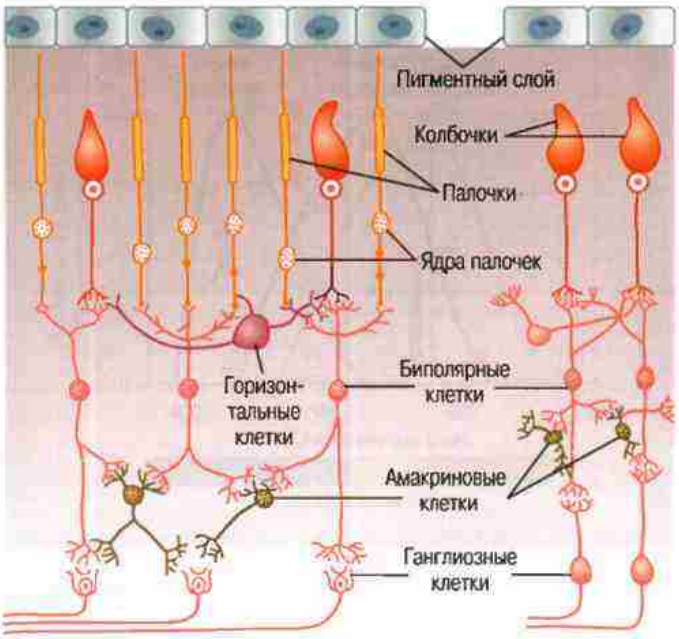


Рис. 50–11

Нервная организация сетчатки: периферическая область – слева, область центральной ямки – справа

красных и зеленых колбочек. При отсутствии любой из этих двух групп колбочек человек не может использовать данный механизм для различения этих четырех цветов; особенно сильно страдает различение красного и зеленого, поэтому говорят, что у человека *слепота на красно-зеленый цвет*.

Человека без красных колбочек называют *протанопом*; общий спектр видимого им света заметно укорочен с длинноволнового конца из-за потери красных колбочек. При отсутствии зеленых колбочек человека называют *дейтеранопом*; у такого человека ширина зрительного спектра совершенно нормальна в связи с наличием у него красных колбочек, способных воспринимать длинноволновой красный цвет.

Слепота на красно-зеленый цвет является генетическим нарушением, которое встречается почти исключительно у мужчин. Следовательно, кодируют соответствующие колбочки гены женской Х-хромосомы. У женщин почти никогда не бывает слепоты на цвета, поскольку у них, по крайней мере, одна из двух хромосом имеет нормальный ген для каждого типа колбочек. Но у мужчин только одна Х-хромосома, поэтому отсутствие гена у них может привести к цветовой слепоте.

Поскольку Х-хромосома мужчин всегда наследуется от матери и никогда — от отца, цветовая слепота передается от матери сыну, и мать в этом случае называют *носителем цветовой слепоты* (примерно 8% женщин).

Ослабление восприятия синего. Полное отсутствие синих колбочек бывает редко. Иногда их меньше, чем в норме, что ведет к появлению феномена, который называют *ослаблением восприятия синего*.

Карты для тестирования цветового зрения. Для быстрого выявления цветовой слепоты используют специальные карты, подобные показанным на рис. 50–10. На них вперемешку нанесены точки нескольких различных цветов. На верхней карте человек с нормальным цветовым зрением читает «74», тогда как человек со слепотой на красно-зеленый цвет читает «21». На нижней карте человек с нормальным цветовым зрением читает «42», со слепотой на красный цвет — «2», а со слепотой на зеленый цвет — «4».

Если сравнить эти карты с кривыми спектральной чувствительности разных колбочек, изображенными на рис. 50–9, можно легко понять, почему красные, синие и зеленые точки у людей со слепотой на цвета могут восприниматься чрезмерно усиленными.

Функция нейронов сетчатки

Нервные контуры сетчатки

Рис. 50–1 демонстрирует чрезвычайную сложность нервной организации сетчатки. На рис. 50–11 представлена упрощенная схема основных связей между нейронами сетчатки: слева — контур, характерный для периферии сетчатки, а справа — для области центральной ямки. Далее перечислены разные типы нервных клеток сетчатки.

1. Фоторецепторы, *палочки* и *колбочки*, проводящие сигналы к наружному сетчатому слою, где они образуют синапсы с биполярными и горизонтальными клетками.
2. *Горизонтальные клетки*, проводящие сигналы горизонтально в наружном сетчатом слое от палочек и колбочек к биполярным клеткам.
3. *Биполярные клетки*, сигналы которых проводятся вертикально от палочек, колбочек и горизонтальных клеток к внутреннему сетчатому слою, где формируются синапсы с ганглиозными и амакриновыми клетками.
4. *Амакриновые клетки*, передающие сигналы в двух направлениях: либо прямо от биполярных клеток к ганглиозным, либо горизонтально в пределах внутреннего сетчатого слоя от аксонов биполярных клеток к дендритам ганглиозных клеток или к другим амакриновым клеткам.
5. *Ганглиозные* клетки, проводящие сигналы через зрительный нерв за пределы сетчатки в ствол мозга.

Шестой тип нервных клеток сетчатки — *межсетчатые клетки* — не очень значимы и на рисунке не показаны. Эти клетки передают сигналы в ретроградном направлении — от внутреннего сетчатого слоя к наружному. Все сигналы этих клеток тормозные, и полагают, что они регулируют латеральное распространение зрительных сигналов горизонтальными клетками в наружном сетчатом слое. В этом заключается их

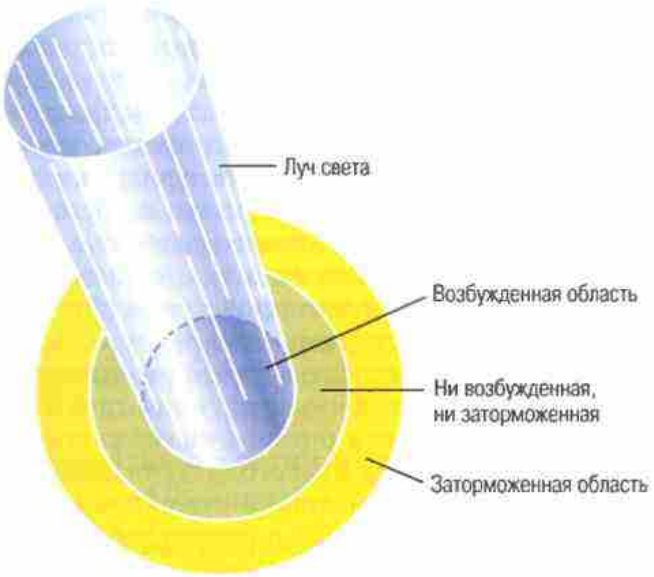


Рис. 50–12

Демонстрация принципа латерального торможения: возбуждение и торможение области сетчатки, вызванные небольшим лучом света

роль в регуляции степени контраста в зрительном образе.

Зрительный путь от колбочек к ганглиозным клеткам функционирует иначе, чем путь от палочек. Как справедливо для многих других сенсорных систем, сетчатка имеет и старый тип зрения (палочковый) и новый тип зрения (колбочковый). Нейроны и нервные волокна, проводящие сигналы колбочкового зрения, значительно крупнее нервных элементов, проводящих сигналы палочкового зрения, потому сигналы от колбочек проводятся в мозг в 2–5 раз быстрее. Кроме того, контур двух систем слегка различен.

Справа на рис. 50–11 показан зрительный путь от *области центральной ямки сетчатки*, представляющий новую быструю колбочковую систему. Это прямой путь из трех нейронов: (1) колбочек; (2) биполярных клеток; (3) ганглиозных клеток. Кроме того, горизонтальные клетки проводят тормозные сигналы латерально в наружном сетчатом слое, а амакриновые клетки проводят сигналы латерально во внутреннем сетчатом слое.

Слева на рис. 50–11 — нервные связи на периферии сетчатки, где имеются и палочки, и колбочки. Показаны три биполярные клетки; средняя из них связана только с палочками, что характерно для зрительной системы, представленной у многих низших животных. Аксон этой биполярной клетки связан только с амакриновыми клетками, которые передают сигналы к ганглиозным клеткам. Таким образом, для чисто палочкового зрения в прямой путь связаны четыре нейрона: (1) палочки; (2) биполярные клетки; (3) амакриновые клетки; (4) ганглиозные клетки. Горизонтальные и амакриновые клетки также обеспечивают латеральные взаимосвязи.

Две другие биполярные клетки, показанные в периферической части контура сетчатки на рис. 50–11, связаны и с палочками, и с колбочками; выходы этих биполярных клеток проходят к ганглиозным клеткам как непосредственно, так и через амакриновые клетки.

Нейромедиаторы нейронов сетчатки. Еще не все нейромедиаторы, используемые для синаптической передачи в сетчатке, полностью раскрыты. Однако и палочки, и колбочки в их синапсах с биполярными клетками выделяют *глутамат*.

Гистологические и фармакологические исследования выявили много типов амакриновых клеток, секретирующих, по крайней мере, восемь типов медиаторов, в том числе *гамма-аминомасляную кислоту, глицин, дофамин, ацетилхолин* и *индоламин*, которые в норме функционируют как тормозные медиаторы. Функциональное назначение медиаторов биполярных, горизонтальных и межсетчатых клеток пока не ясно, однако известно, что некоторые из горизонтальных клеток выделяют тормозные медиаторы.

Большинство сигналов в нейронах сетчатки передаются электротонически, без развития потенциалов действия. Ганглиозные клетки — единственные нейроны сетчатки, сигналы которых всегда передаются в виде потенциалов действия, идущих по зрительному нерву к мозгу. Иногда потенциалы действия регистрируются также в амакриновых клетках, хотя значение их не ясно. Во всех других случаях нейроны сетчатки проводят зрительные сигналы *электротонически*, что можно объяснить следующим образом.

Электротоническое проведение означает непосредственное распространение электрического тока, без развития потенциалов действия, по цитоплазме нейрона и нервным аксонам от точки возбуждения к месту синаптической связи. Так, проведение от наружных сегментов палочек и колбочек, где генерируются зрительные сигналы, к синаптическим телам осуществляется электротонически. Это значит, что гиперполяризация, возникающая в ответ на действие света в наружном сегменте палочки или колбочки, проводится почти без изменений в виде электрического тока, проходящего по цитоплазме весь путь до синаптического тела, и никакого потенциала действия не требуется. Далее, когда медиатор, выделяющийся из палочки или колбочки, стимулирует биполярную или горизонтальную клетку, сигнал снова передается от входа к выходу клетки путем местного электрического тока, без развития потенциалов действия.

Значение электронического проведения состоит в том, что оно позволяет проводить сигналы,

градуированные по силе. Так, для палочек и колбочек величина их гиперполяризации прямо зависит от интенсивности освещенности; сигнал не подчиняется закону «все или ничего», как было бы в случае развития потенциала действия.

Латеральное торможение для усиления зрительного контраста — функция горизонтальных клеток

Горизонтальные клетки, показанные на рис. 50–11, обеспечивают связь между синаптическими телами палочек и колбочек и дендритами биполярных клеток. На выходе горизонтальные клетки *всегда тормозные.* Следовательно, эта латеральная связь обеспечивает феномен латерального торможения, характерный для всех других сенсорных систем и важный для повышения надежности проведения визуального образа с соответствующим зрительным контрастом. Этот феномен демонстрируется на рис. 50–12, где показано небольшое пятно света, сфокусированное на сетчатке. Зрительный путь от самой центральной области, куда попадает световой луч, возбуждается, тогда как рядом лежащая область тормозится. Другими словами, горизонтальные клетки путем латерального торможения в окружающих областях останавливают диффузное распространение сигнала по сетчатке, которое могло бы возникнуть в связи с наличием широкого ветвления дендритов и аксонов в слоях сетчатки. Это важно для четкого выделения контрастных границ в зрительном образе.

Возможно, что некоторые амакриновые клетки также обеспечивают дополнительное латеральное торможение и дальнейшее усиление зрительного контраста во внутреннем слое сетчатки.

Возбуждение одних биполярных клеток и торможение других. Деполяризующиеся и гиперполяризующиеся биполярные клетки

Противоположные сигналы (возбуждающие и тормозные) в зрительном пути обеспечиваются двумя типами клеток: (1) *деполяризующимися биполярными клетками*; (2) *гиперполяризующимися биполярными клетками.* Это значит, что при возбуждении палочек и колбочек некоторые биполярные клетки деполяризуются, тогда как другие гиперполяризуются.

Существуют два возможных объяснения этого различия. Согласно одному из них имеются биполярные клетки двух типов, которые поразному реагируют на выделяемый палочками и колбочками медиатор глутамат: одни деполяризуются, другие гиперполяризуются. Другим возможным объяснением является то, что одни биполярные клетки получают сигнал непосредственно от палочек и колбочек, тогда как другие получают этот же сигнал через горизонтальные клетки. Поскольку горизонтальные клетки тормозные, их действие приводит к противоположной реакции биполярных клеток.

Независимо от механизма разнонаправленных реакций, важность этого феномена состоит в том, что одна половина биполярных клеток проводит положительные сигналы, а другая — отрицательные. Как мы увидим далее, оба типа сигналов — и положительный, и отрицательный — используются при проведении зрительной информации в мозг.

Другим важным аспектом этого реципрокного отношения между деполяризующимися и гиперполяризующимися биполярными клетками является обеспечение второго механизма латерального торможения дополнительно к механизму, связанному с горизонтальными клетками. Поскольку разные типы биполярных клеток лежат рядом друг с другом, это способствует появлению разделяющих контрастных границ в зрительном образе, даже если граница лежит точно между двумя прилежащими фоторецепторами. В противоположность этому механизм латерального торможения, обеспечиваемый горизонтальными клетками, действует на гораздо большем расстоянии.

Амакриновые клетки и их функции

В настоящее время морфологическими или гистохимическими методами идентифицированы около 30 типов амакриновых клеток. Функции некоторых из них охарактеризованы, и все они отличаются друг от друга. Один тип амакриновых клеток является частью прямого пути палочкового зрения, т.е. от палочки к биполярным клеткам, затем к амакриновым и, наконец, к ганглиозным клеткам.

Амакриновые клетки другого типа активно реагируют в начале непрерывного зрительного сигнала, но ответ быстро исчезает.

Некоторые амакриновые клетки, наоборот, мощно реагируют на выключение зрительного сигнала, но их ответ также быстро прекращается.

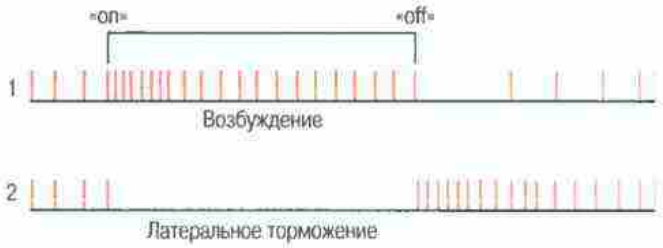


Рис. 50–13

Реакции ганглиозной клетки на свет в (1) области, возбуждаемой пятном света, и (2) области, прилежащей к возбуждаемой; здесь ганглиозная клетка тормозится по механизму латерального торможения [Granit R. Receptors and Sensory Perception: A Discussion of Aims, Means, and Results of Electrophysiological Research into the Process of Reception. New Haven, Conn: Yale University Press, 1955; с измен.]

Амакриновые клетки еще одного типа реагируют и на включение, и на выключение света, просто сигнализируя об изменении освещения, независимо от его направления.

Есть амакриновые клетки, реагирующие на движение пятна света по сетчатке в определенном направлении; о таких клетках говорят, что они *чувствительны к направлению.*

В известном смысле большинство амакриновых клеток являются вставочными нейронами, которые помогают анализировать зрительные сигналы, прежде чем они покинут сетчатку.

Ганглиозные клетки и волокна зрительного нерва

Каждая сетчатка содержит около 100 млн палочек и 3 млн колбочек; однако количество ганглиозных клеток — лишь около 1,6 млн. Таким образом, в среднем 60 палочек и 2 колбочки конвергируют на каждую ганглиозную клетку и волокно зрительного нерва, идущее от ганглиозной клетки к мозгу.

Однако существуют большие различия между периферической и центральной областями сетчатки. По мере приближения к ямке все меньше палочек и колбочек конвергируют на каждое зрительное волокно; кроме того, и палочки, и колбочки становятся тоньше. Эти эффекты постепенно увеличивают остроту зрения в центральной сетчатке. В самом центре — в области *центральной ямки* — есть только тонкие колбочки (примерно 35000) и совсем нет палочек. К тому же, как показано справа на рис. 50–11, количество волокон зрительного нерва, выходящих из этой части сетчатки, почти равно числу колбочек. Это объясняет высокую степень остроты зрения в центральной сетчатке по сравнению с гораздо меньшей остротой на периферии.

Другим различием между периферией и центром сетчатки является гораздо более высокая чувствительность периферической сетчатки к слабому свету. Отчасти это объясняется тем, что чувствительность палочек в 30–300 раз выше, чем колбочек. Однако эффект значительно усиливается в связи с конвергенцией примерно 200 палочек на одну ганглиозную клетку в периферических областях сетчатки, поэтому сигналы от палочек суммируются, дополнительно усиливая интенсивность стимуляции периферических ганглиозных клеток и исходящих от них волокон зрительных нервов.

Три типа ганглиозных клеток сетчатки и соответствующие им поля

Различают три группы ганглиозных клеток, которые обозначают как W-, X- и Y-клетки. Каждая группа выполняет свою функцию.

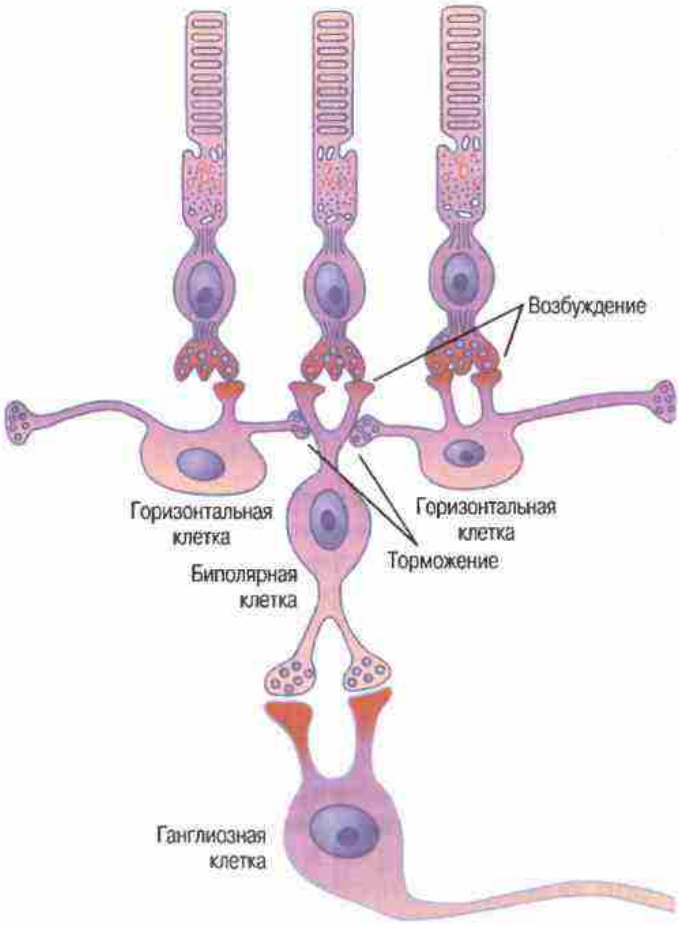


Рис. 50–14

Типичные взаимосвязи между палочками, горизонтальными клетками, биполярной клеткой и ганглиозной клеткой в сетчатке, обеспечивающие возбуждение в синапсах между палочками и биполярной клеткой и горизонтальными клетками, но торможение — в синапсах между горизонтальными клетками и биполярной клеткой

Передача палочкового зрения W-клетками. W-клетки составляют примерно 40% общего числа ганглиозных клеток. Они маленькие (диаметром около 10 мкм) и передают сигналы по соответствующим им волокнам зрительного нерва с низкой скоростью, равной около 8 м/сек. Эти ганглиозные клетки возбуждаются в основном от палочек, передающих к ним сигналы через малые биполярные и амакриновые клетки. W-клетки имеют широкие рецептивные поля в сетчатке, т.к. их дендриты широко распространяются во внутреннем слое сетчатки, получая сигналы от обширных областей.

На основании гистологических и физиологических экспериментов показано, что W-клетки, по-видимому, особенно чувствительны к восприятию направленного движения в поле зрения и очень важны для нашего грубого палочкового зрения в условиях темноты.

Передача зрительного образа и цвета X-клетками. Подавляющее большинство ганглиозных клеток

(55%) являются X-клетками. Они имеют средний диаметр (в пределах от 10 до 15 мкм) и передают сигналы по своим волокнам зрительного нерва со скоростью около 14 м/сек.

Рецептивные поля X-клеток небольшие, поскольку их дендриты не имеют широкого распространения в сетчатке. В связи с этим сигналы X-клеток отражают дискретные участки сетчатки. Следовательно, в основном через X-клетки передаются тонкие детали зрительного образа. Кроме того, поскольку каждая X-клетка получает сигналы, по крайней мере, от одной колбочки, эти клетки, вероятно, отвечают за все цветовое зрение.

Функция Y-клеток — передача информации о мгновенных изменениях в зрительном образе. Y-клетки — самые большие из всех ганглиозных клеток (диаметром до 35 мкм). Они проводят сигналы к мозгу со скоростью 50 м/сек и выше. Среди ганглиозных клеток они самые малочисленные (около 5% общего количества) и имеют разветвленные дендриты, следовательно, собирают сигналы от обширных областей сетчатки.

Как многие из амакриновых клеток, Y-клетки реагируют на быстрые изменения в зрительном образе (быстрые движения или быстрые изменения освещения), посылая импульсные разряды, длительность которых составляет лишь доли секунды. Эти ганглиозные клетки, вероятно, почти немедленно информируют центральную нервную систему о появлении любого нового зрительного явления в поле зрения, но без высокой точности его локализации, обеспечивая лишь соответствующие сигналы, заставляющие глаза двигаться по направлению к возбуждающему объекту.

Возбуждение ганглиозных клеток

Спонтанные постоянные потенциалы действия в ганглиозных клетках. Именно от ганглиозных клеток длинные волокна зрительного нерва направляются в мозг. В связи с большим расстоянием электротонический способ проведения, используемый палочками, колбочками и биполярными клетками в пределах сетчатки, больше не годится; вместо этого ганглиозные клетки проводят свои сигналы в виде периодических потенциалов действия. Более того, даже при отсутствии стимуляции они посылают постоянные импульсы с частотой 5–40 в секунду. Зрительные сигналы, в свою очередь, накладываются на эту фоновую активность ганглиозных клеток.

Передача информации об изменении освещенности. Ответы «on–off» и «off–on». Как уже указывалось, многие ганглиозные клетки возбуждаются специфически при *изменениях* освещенности. Это демонстрируется изменениями импульсной активности на рис. 50–13. На верхней кривой представлена импульсная активность, которая сразу при включении света на долю секунды резко усиливается, но в следующую долю секунды снижается. Нижняя запись отражает активность ганглиозной клетки, расположенной латерально по отношению к пятну света; эта клетка явно тормозится при включении света из-за латерального торможения. При выключении света происходят противоположные явления. Таким образом, эти записи отражают так называемые ответы «on–off» и «off–on». Противоположные направления этих ответов связаны, соответственно, с деполяризующимися и гиперполяризующимися биполярными клетками, а нестационарная природа ответов, по крайней мере частично, генерируется амакриновыми клетками, многие из которых имеют такие же нестационарные реакции.

Способность глаз определять *изменение освещенности* весьма развита и в периферической, и в центральной сетчатке. Например, очень маленький комар, летящий через поле зрения, обнаруживается мгновенно. И наоборот, тот же комар, если он тихо сидит, остается ниже порога зрительного восприятия.

Передача сигналов, отражающих контрасты в видимом объекте. Роль латерального торможения

Многие ганглиозные клетки реагируют главным образом на контрастные границы в поле зрения. Поскольку, видимо, это главный способ передачи в мозг информации об особенностях рассматриваемого объекта, попробуем объяснить, как это происходит.

Если на сетчатку падает ровный свет, т.е. все фоторецепторы равномерно стимулируются падающим светом, ганглиозные клетки контрастного типа не стимулируются и не тормозятся. Это связано с тем, что сигналы, проводимые *непосредственно* от фоторецепторов через деполяризующиеся биполярные клетки, являются возбуждающими, тогда как сигналы, проводимые *латерально* через гиперполяризующиеся биполярные клетки, как и через горизонтальные клетки, являются главным образом тормозными. Таким образом, прямой возбуждающий сигнал, идущий по одному пути, вероятно, должен нейтрализоваться тормозными сигналами, проходящими через латеральный путь. Один из таких контуров показан на рис. 50–14, в верхней части которого — три фоторецептора. Центральный рецептор возбуждает деполяризующуюся биполярную клетку. Два боковых рецептора связаны с той же биполярной клеткой через тормозные горизонтальные клетки, которые нейтрализуют прямой возбуждающий сигнал, если три рецептора возбуждаются светом одновременно.

Теперь рассмотрим, что происходит при наличии контрастной границы в видимом образе. Обратившись вновь к рис. 50–14, предположим, что центральный фоторецептор стимулируется ярким пятном света, тогда как один из двух латеральных рецепторов находится в темноте. Яркое пятно света возбуждает прямой путь через биполярную клетку. Пребывание одного из латеральных рецепторов в темноте ведет к тому, что состояние одной из горизонтальных клеток не изменяется, т.е. она не стимулируется. Следовательно, эта клетка не тормозит биполярную клетку. Таким образом, там, где есть зрительные контрасты, сигналы прямого и латерального путей усиливают друг друга.

В общем, функция механизма латерального торможения в глазу — та же, что и в большинстве других сенсорных систем: обеспечить выявление и усиление контраста.

Проведение ганглиозными клетками цветовых сигналов

Одиночная ганглиозная клетка может стимулироваться либо многими колбочками, либо немногими. Когда все три типа колбочек (красные, синие и зеленые) стимулируют одну и ту же ганглиозную клетку, сигнал, передаваемый через нее, — один и тот же для любого цвета спектра. Следовательно, сигнал от данной ганглиозной клетки не играет никакой роли в определении цвета, т.е. сигнал «белый».

С другой стороны, некоторые из ганглиозных клеток возбуждаются колбочкой одного цветового типа и тормозятся колбочкой другого цветового типа. Это часто бывает в отношении красных и зеленых колбочек, когда красные вызывают возбуждение, а зеленые — торможение или наоборот.

Такой же тип реципрокных взаимовлияний существует между синими колбочками, с одной стороны, и сочетанием красных и зеленых колбочек (оба типа возбуждаются желтым цветом), с другой стороны. Это ведет к реципрокным отношениям (возбуждение — торможение) между синим и желтым цветами.

Механизм такого противоположного влияния цветов следующий. Колбочки одного цветового типа возбуждают ганглиозную клетку по прямому возбуждающему пути через деполяризующуюся биполярную клетку, тогда как колбочки другого цветового типа тормозят эту ганглиозную клетку непрямым тормозным путем через гиперполяризующуюся биполярную клетку.

Важность этих цветоконтрастных механизмов состоит в том, что они отражают способ различения цветов на уровне самой сетчатки. Таким образом, каждый цветоконтрастный тип ганглиозной клетки возбуждается одним цветом, но тормозится «оппонентным» цветом. Следовательно, анализ цвета начинается в сетчатке и не является полностью функцией головного мозга.

Литература

Arshavsky V. Like night and day: rods and cones have different pigment regeneration pathways. Neuron 36:1, 2002.

Backharis W., Kliegl R., Werner J.S. Color Vision. Berlin: Walter de Gruyter, 1998.

Berger J.W., Fine S.L., Maguire M.G. Age-Related Macular Degeneration. St Louis: Mosby, 1999.

Berson D.M. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. Trends Neurosci 26:314, 2003.

Burr D., Ross J. Vision: the world through picket fences. Curr Biol 14:R381, 2004.

Calkins D.J. Seeing with S cones. Prog Retin Eye Res 20:255, 2001.

Dacey D.M., Packer O.S. Colour coding in the primate retina: diverse cell types and cone-specific circuitry. Curr Opin Neurobiol 13:421, 2003.

Fain G.L., Matthews H.R., Cornwall M.C., Koutalos Y. Adaptation in vertebrate photoreceptors. Physiol Rev 81:117, 2001.

Garriga P., Manyosa J. The eye photoreceptor protein rhodopsin: structural implications for retinal disease. FEBS Lett 528:17, 2002.

Gegenfurtner K.R. Cortical mechanisms of colour vision. Nat Rev Neurosci 4:563, 2003.

Gegenfurtner K.R., Kiper D.C. Color vision. Annu Rev Neurosci 26:181, 2003.

Hardie R.C. Phototransduction: shedding light on translocation. Curr Biol 13:R775, 2003.

Hendee W.A., Wells P.N.T. The Perception of Visual Information. New York: Springer, 1997.

Kolb H., Nelson R., Ahnelt P., Cuenca N. Cellular organization of the vertebrate retina. Prog Brain Res 131:3, 2001.

Masland R.H. The fundamental plan of the retina. Nat Neurosci 4:877, 2001.

Michaelides M., Hunt D.M., Moore A.T. The cone dysfunction syndromes. Br J Ophthalmol 88:291, 2004.

Neitz M., Neitz J. Molecular genetics of color vision and color vision defects. Arch Ophthalmol 118:691, 2000.

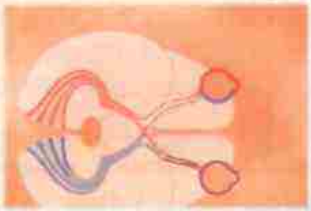
Schwartz E.A. Transport-mediated synapses in the retina. Physiol Rev 82:875, 2002.

Taylor W.R., Vaney D.I. New directions in retinal research. Trends Neurosci 26:379, 2003.

Thompson D.A., Gal A. Vitamin A metabolism in the retinal pigment epithelium: genes, mutations, and diseases. Prog Retin Eye Res 22:683, 2003.

Zarbin M.A. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 122:598, 2004.

Глаз: III. Центральная нейрофизиология зрения



Зрительные пути

На рис. 51–1 показаны главные зрительные пути от обеих сетчаток к *зрительной коре*. Возникающие в глазу нервные сигналы покидают сетчатку по зрительным нервам. У *зрительного перекреста* волокна зрительного нерва, идущие от носовых половин сетчаток, переходят на противоположную сторону, где объединяются с волокнами от височной половины сетчатки противоположного глаза, формируя *зрительные тракты*. Волокна каждого зрительного тракта синаптически связаны с *дорсолатеральным коленчатым ядром* таламуса, и отсюда *геникулокалкариновые волокна* идут через *зрительную лучистость* (также называемую *геникулокалкариновым трактом*) к *первичной зрительной коре* в области шпорной борозды медиальной части затылочной доли.

Зрительные волокна идут также к некоторым более старым областям мозга: (1) от зрительных трактов к *супрахиазменному ядру гипоталамуса*, преимущественно для регуляции циркадианных ритмов, синхронизирующих различные физиологические изменения в организме в соответствии с биоритмом ночь–день; (2) в *претектальные ядра* среднего мозга для возбуждения рефлекторных движений глаз, фокусирующих взгляд на нужном объекте, и для активации зрачкового светового рефлекса; (3) в *верхние бугры четверохолмия* для регуляции быстрых направленных движений обоих глаз; (4) в *вентролатеральное коленчатое ядро* таламуса и окружающие области основания мозга, видимо, для участия в регуляции некоторых поведенческих функций организма.

Таким образом, зрительные пути можно грубо разделить на *старую систему*, направляющую сигналы к среднему мозгу и основанию переднего мозга, и *новую систему* — для непосредственной передачи зрительных сигналов в зрительную кору, расположенную в затылочных долях. У человека новая система отвечает за визуальное восприятие практически всех аспектов осознанного зрения (формы, цвета и прочее). С другой стороны, у многих примитивных животных даже форма зрительного объекта определяется старой системой, при этом верхние бугры четверохолмия используются так же, как зрительная кора у млекопитающих.

Функция дорсолатерального коленчатого ядра таламуса

Волокна зрительного нерва новой зрительной системы заканчиваются в *дорсолатеральном коленчатом ядре*, которое локализуется в дорсальном конце таламуса. Это ядро называют также *латеральным коленчатым телом* (см. рис. 51–1), оно выполняет две основные функции.

Во-первых, передает визуальную информацию от зрительного тракта к *зрительной коре* через *зрительную лучистость* (*геникулокалкариновый тракт*). Эта функция переключения осуществляется с высокой степенью топографической точности, т.е. сигналы передаются «точка-в-точку» по всему пути от сетчатки к зрительной коре.

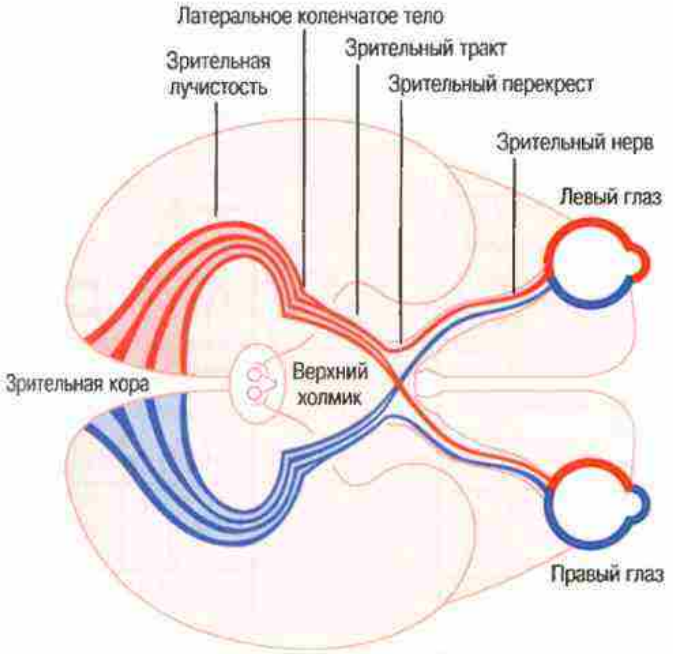


Рис. 51–1

Основные зрительные пути от глаз к зрительной коре [Polyak S.L. The Retina. Chicago: University of Chicago, 1941; с измен.]

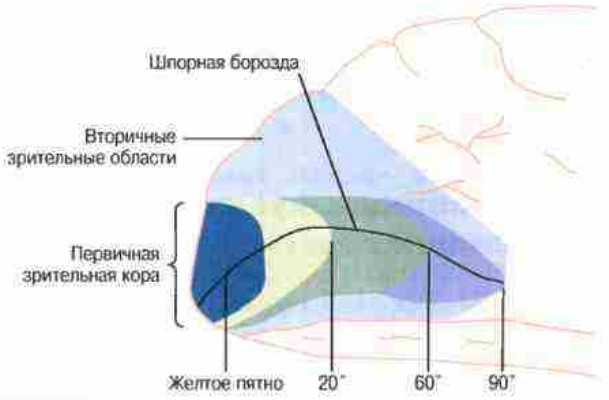


Рис. 51–2

Зрительная кора в области шпорной борозды медиальной поверхности затылочной доли

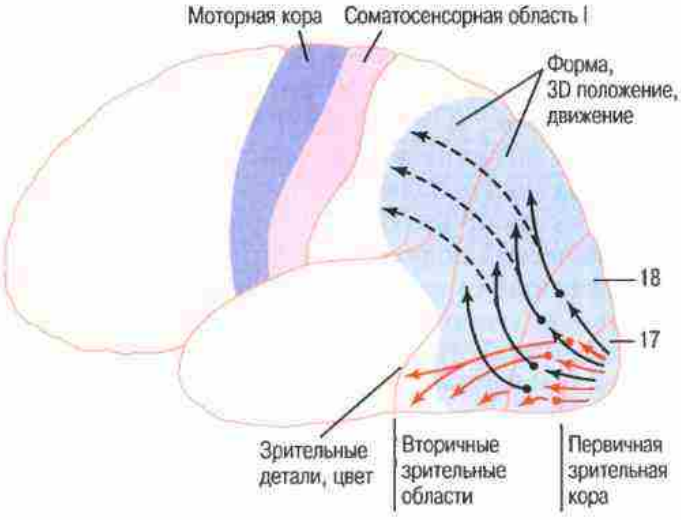


Рис. 51–3

Передача сигналов от первичной зрительной области во вторичные зрительные области на латеральных поверхностях затылочной и теменной долей. Обратите внимание, что сигналы, представляющие форму, положение в трехмерном пространстве (3D) и движение, передаются главным образом в верхние отделы затылочной доли и задние отделы теменной доли. Наоборот, сигналы о деталях и цвете зрительного объекта передаются в основном в передневентральную часть затылочной доли и вентральную часть заднего отдела височной доли.

Следует вспомнить, что после зрительного перекреста половина волокон каждого зрительного тракта принадлежит одному глазу, а вторая половина — другому глазу, представляя соответствующие точки двух сетчаток. В дорсолатеральном коленчатом ядре сигналы от каждого глаза проводятся раздельно. Это ядро состоит из шести ядерных слоев. Слои II, III и V (в вентродорсальном направлении) получают сигналы от наружной половины ипсилатеральной сетчатки, тогда как слои I, IV и VI получают сигналы от внутренней части сетчатки противоположного глаза. Соответствующие области сетчаток обоих глаз связаны с нейронами, которые накладываются друг на друга в парных слоях, и подобная параллельная передача сохраняется на всем пути к зрительной коре.

Во-вторых, дорсолатеральное ядро играет роль ворот для передачи сигналов в зрительную кору, т.е. контролирует количество информации, пропускаемой к коре. Ядро получает управляющие воротами сигналы от двух главных источников: (1) от зрительной коры по *кортикофугальным волокнам*, идущим назад к латеральному коленчатому ядру; (2) от *ретикулярных областей среднего мозга*. Оба пути тормозные и при стимуляции могут буквально выключить передачу через определенные части дорсолатерального коленчатого ядра. Полагают, что эти управляющие контуры помогают выделять зрительную информацию, которой позволяется пройти.

Существует также иное деление дорсолатерального коленчатого ядра: (1) слои I и II называют *магноцеллюлярными слоями*, поскольку они содержат большие нейроны и получают сигналы почти исключительно от крупных ганглиозных Y-клеток сетчатки. Магноцеллюлярная система образует *быстропроводящий путь* к зрительной коре. Однако эта система «цветослепая», то есть проводит только черно-белую информацию. Кроме того, точность ее передачи «точка-в-точку» слабая, поскольку Y-клеток не так много и их дендриты широко распределяются в сетчатке; (2) слои от III до VI называют *парвоцеллюлярными*, поскольку они содержат мно-

го мелких и средних по размеру нейронов. Эти нейроны почти исключительно получают вход от ганглиозных X-клеток сетчатки, которые передают информацию о цвете и обеспечивают пространственную передачу сигналов «точка-в-точку», но скорость их проведения умеренная, невысокая.

Организация и функция зрительной коры

На рис. 51–2 и 51–3 показана *зрительная кора*, расположенная в основном на медиальной стороне затылочных долей. Как и корковые отделы других сенсорных систем, зрительная кора подразделяется на *первичную зрительную кору* и *вторичные зрительные области*.

Первичная зрительная кора. Первичная зрительная кора (см. рис. 51–2) лежит в *области шпорной борозды*, распространяясь вперед от *полюса затылка* по *медиальной* стороне каждой затылочной доли. Эта область является конечной станцией для прямых зрительных сигналов от глаз. Как видно на рис. 51–2, сигналы от области макулы сетчатки заканчиваются в районе полюса затылка, тогда как сигналы от периферических частей сетчатки заканчиваются внутри или около концентрических полукругов, расположенных впереди от полюса вдоль шпорной борозды на медиальной стороне затылочной доли. Верхняя часть сетчатки представлена сверху, а нижняя — снизу.

На рисунке видно, что макула представлена особенно большим участком первичной зрительной коры. Именно к этой области приходят сигналы от центральной ямки сетчатки, ответственной за наибольшую степень остроты зрения. В общей зоне представительства сетчатки в первичной зрительной коре центральная ямка занимает пространство в несколько сотен раз больше, чем периферические части сетчатки.

Первичную зрительную кору называют также *зрительной областью I*. Другое ее название — *стриарная кора*, поскольку эта область внешне имеет выраженную полосатую исчерченность.

Вторичные зрительные области. Вторичные зрительные области, называемые также *зрительными ассоциативными зонами*, лежат латерально, впереди, выше и ниже по отношению к первичной зрительной коре. Кроме того, большая часть этих областей накладывается на латеральные поверхности затылочной и теменной коры в виде складок, направленных наружу (см. рис. 51–3). В эти области проводятся вторичные зрительные сигналы для анализа их значения. Например, со всех сторон вокруг первичной зрительной коры находится *поле Бродмана 18* (см. рис. 51–3), куда направляются практически все

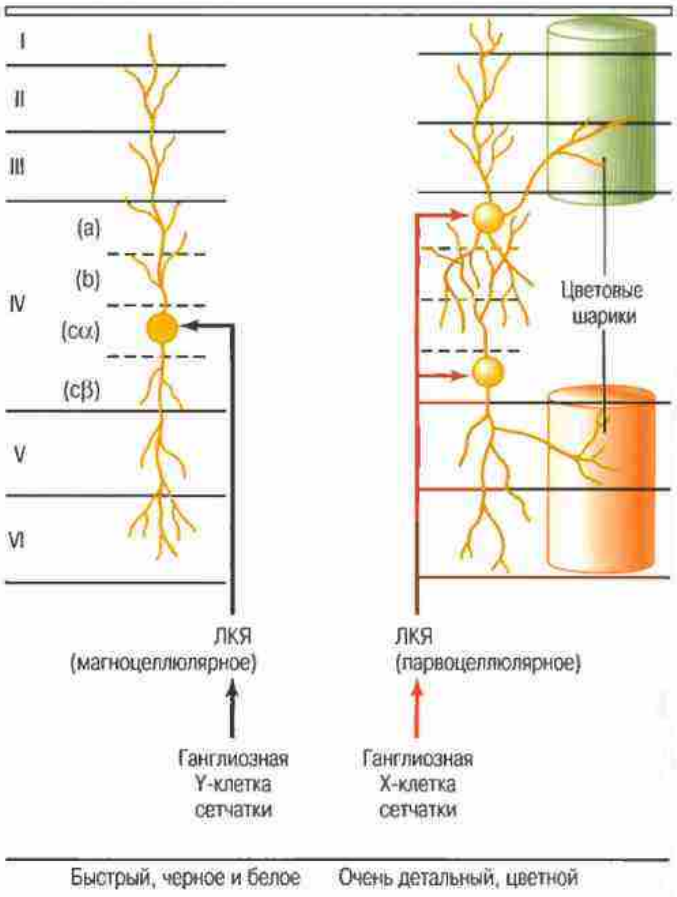


Рис. 51–4

Шесть слоев первичной зрительной коры. Путь, показанный на рисунке слева, исходит из магноцеллюлярных слоев латерального коленчатого ядра (ЛКЯ) и проводит быстроизменяющиеся черно-белые зрительные сигналы. Путь справа начинается в парвоцеллюлярных слоях (слои III–VI) ЛКЯ; он проводит сигналы, передающие точные пространственные детали, а также цвет. Обратите внимание на особые области зрительной коры, называемые цветовыми шариками и необходимые для различения цвета

сигналы от первичной зрительной коры. Поле Бродмана 18 называют *зрительной областью II*, или просто V2. Другие, более отдаленные вторичные зрительные области имеют специфические обозначения V3, V4 и т.д. (более дюжины областей). Значение всех этих областей заключается в постепенном выявлении и анализе различных аспектов зрительного образа.

Слоистая структура первичной зрительной коры

Как почти все другие области коры большого мозга, первичная зрительная кора состоит из шести отдельных слоев (рис. 51–4). Так же, как и в других сенсорных системах, геникулокалкариновые волокна заканчиваются в слое IV. Но этот слой также имеет подслои. Быстропроводящие сигналы от ганглиозных Y-клеток сетчатки входят в слой IVcα и отсюда передаются вертикально как вверх — к поверхности коры, так и вниз — к более глубоким уровням.

Зрительные сигналы от средних по размеру волокон зрительного нерва, исходящих из ганглиозных X-клеток сетчатки, также заканчиваются в слое IV, но в других его местах (по сравнению с сигналами Y-клеток): в слоях IVa и IVcβ, являющихся самой поверхностной и самой глубокой частями слоя IV, как видно справа на рис. 51–4. Отсюда эти сигналы тоже проводятся вертикально как к поверхности коры, так и к более глубоким ее слоям. Именно эти пути от ганглиозных X-клеток передают зрительные сигналы точно, «точка-в-точку», а также отвечают за цветовое зрение.

Вертикальные колонки нейронов в зрительной коре. Зрительная кора структурно состоит из нескольких миллионов вертикальных колонок нервных клеток, причем каждая колонка имеет диаметр 30–50 мкм. Такая же организация из вертикальных колонок обнаружена повсюду в мозговой коре, во всех ее регионах — сенсорных, моторных и аналитических. Каждая колонка представляет собой функциональную единицу. Грубый подсчет показывает, что каждая зрительная вертикальная колонка содержит, вероятно, 1000 или более нейронов.

После поступления зрительных сигналов в слой IV осуществляется их обработка по мере того, как они распространяются вверх и вниз вдоль каждой вертикальной колонки. Полагают, что в процессе этой обработки происходит раскодирование отдельных бит зрительной информации на последовательных станциях переключения вдоль этого пути. Сигналы, проходящие вверх, к слоям I, II и III, в результате распространяются лишь на небольшое расстояние латерально по коре. Наоборот, сигналы, идущие вниз, к слоям V и VI, возбуждают нейроны, которые проводят сигналы на более значительные расстояния.

Цветовые шарики в зрительной коре. Среди колонок первичной зрительной коры, как и среди колонок некоторых областей вторичной зрительной коры, рассеяны особые, похожие на колонки области, называемые *цветовыми шариками.* Они получают латеральные сигналы от прилежащих зрительных колонок и специфически активируются цветовыми сигналами. Считается, что эти шарики являются первичными областями раскодирования цвета.

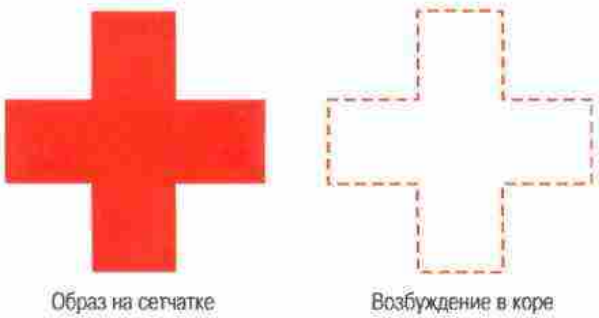


Рис. 51–5

Характер возбуждения в зрительной коре в ответ на образ темного креста, возникающий на сетчатке

Взаимодействие зрительных сигналов от обоих глаз. Вспомните, что сигналы от каждого глаза проводятся через отдельные слои нейронов латерального коленчатого тела. Эти сигналы все еще остаются отделенными друг от друга, когда они прибывают в слой IV первичной зрительной коры. Фактически в слое IV происходит переплетение нейронных колонок с образованием полос шириной примерно 0,5 мм каждая; сигналы от одного глаза входят в колонки любой другой полосы по сравнению с сигналами от второго глаза. Эта область коры определяет, имеется ли «приводка»[1] зрительных образов от двух отдельных глаз, т.е. точно ли пригнаны друг к другу корреспондирующие точки двух сетчаток. В свою очередь, эта дешифрованная информация используется для направленного взора каждого глаза с тем, чтобы изображение сливалось. Полученная информация о степени совпадения изображений от двух глаз позволяет также человеку различать расстояние до объектов по механизму *стереопсиса.*

Два главных пути для анализа зрительной информации: быстрый путь для определения положения и движения и путь для анализа деталей и цвета

На рис. 51–3 видно, что после выхода из первичной коры зрительная информация анализируется во вторичных зрительных областях двумя основными путями.

1. Анализ положения в трехмерном пространстве, общей формы и движения объекта. Один из аналитических путей, изображенный на рис. 51–3 черными стрелками, анализирует положение зрительного объекта в трехмерном пространстве вокруг тела. Этот путь анализирует также общую физическую форму зрительного образа и его движение. Другими словами, этот путь информирует о том, где находится любой объект в каждое мгновение и движется ли он. После выхода из первичной зрительной коры сигналы текут обычно в *заднюю средневисочную область* и вверх — в обширную *затылочно-теменную* кору. У передней границы теменной коры зрительные сигналы перекрываются сигналами от

[1] Приводка — точное наложение (совмещение) цветов на печатном листе (*полиграф.*).

задних соматических ассоциативных областей, анализирующих трехмерные аспекты соматосенсорных сигналов. Сигналы, передаваемые по пути *положение — форма — движение*, идут к коре главным образом по крупным волокнам зрительного нерва, исходящим от больших ганглиозных Y-клеток сетчатки и передающим сигналы с большой скоростью, но лишь в черно-белом варианте, без цвета.

2. Анализ деталей и цвета зрительного образа. Красные стрелки на рис. 51–3, проходящие из первичной зрительной коры во вторичные зрительные области *нижних вентромедиальных регионов затылочной* и *височной коры*, указывают главный путь для анализа зрительных деталей. Отдельные части этого пути специфически анализируют также цвет. Следовательно, этот путь имеет отношение к таким функциям зрительной системы, как распознавание букв, чтение, определение структуры поверхностей, различение особенностей окраски объектов и распознавание на основе этой информации объекта.

Особенности стимуляции нейронов во время анализа зрительного образа

Анализ контрастов в зрительном образе. Когда человек смотрит на белую стену, стимулируется лишь небольшое количество нейронов в первичной зрительной коре, независимо от степени освещения стены. Отсюда возникает вопрос: что же в действительности определяет зрительная кора? Для ответа на этот вопрос поместим на стену большой крест, как показано слева на рис. 51–5. Справа демонстрируется характерное пространственное распределение наиболее возбужденных нейронов зрительной коры при рассматривании этого креста. Видно, что *области максимального возбуждения выявляются вдоль отчетливых границ зрительного образа.* Таким образом, зрительный сигнал в первичной зрительной коре связан главным образом с *контрастами* в зрительном поле, практически не касаясь неконтрастных областей. Мы отмечали в главе 50, что это справедливо также для большинства ганглиозных клеток сетчатки, поскольку рядом расположенные рецепторы сетчатки при их равной стимуляции тормозят друг друга. Но на любой границе в зрительном поле, где есть изменение от темного к светлому или от светлого к темному, обоюдного торможения не происходит. В этом случае интенсивность стимуляции большинства нейронов пропорциональна *градиенту контраста*, т.е. чем значительнее контраст и больше различия интенсивности между светлыми и темными областями, тем выше степень стимуляции.

Зрительная кора определяет также ориентацию линий и границ. Простые клетки. Зрительная кора определяет не только существование линий и границ в разных областях изображения на сетчатке, но также ориентацию каждой линии или границы, т.е. расположены ли они вертикально, горизонтально или под определенным углом. Полагают, что это результат линейной организации взаимно тормозящихся клеток, которые возбуждают нейроны второго порядка, если торможение осуществляется на всем пути вдоль линии клеток, где существует контрастный край. Таким образом, линия одного направления стимулирует один вид нервных клеток, линия другого направления возбуждает иной набор клеток. Такие нервные клетки называют *простыми клетками.* Они обнаруживаются главным образом в слое IV первичной зрительной коры.

Определение ориентации линии при ее латеральном или вертикальном смещении в поле зрения. Сложные клетки. По мере продвижения сигнала дальше от слоя IV некоторые нейроны реагируют на линии определенного направления, меняющие свое положение на сетчатке. Это значит, что при умеренном смещении линии латерально или вертикально в поле зрения некоторые нейроны все еще будут стимулироваться, если ориентация линии не меняется. Эти клетки называют *сложными клетками.*

Определение линий специфической длины, изогнутых под углом или другой формы. Некоторые нейроны в наружных слоях колонок первичной зрительной коры, а также нейроны некоторых вторичных

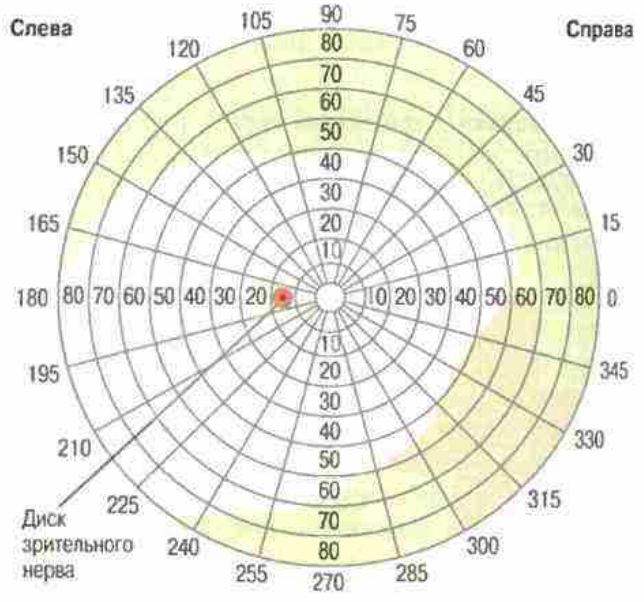


Рис. 51–6

Периметрическая карта, демонстрирующая поле зрения для левого глаза

зрительных зон стимулируются только линиями или границами определенной длины, специфически изогнутой формы или изображениями с другими особенностями. Следовательно, эти нейроны выделяют из видимого пространства информацию еще более высокого порядка. Таким образом, по мере распространения сигналов вдоль аналитического пути зрительной коры постепенно происходит дешифровка все более сложных характеристик каждого видимого объекта.

Определение цвета

Цвет определяется тем же способом, как определяются линии, т.е. путем цветового контраста. Например, красная область часто контрастирует с зеленой областью, синяя — с красной, зеленая — с желтой. Все эти цвета могут также контрастировать с белой областью в пределах видимого пространства. Предполагается, что именно контраст с белым ответствен за феномен, называемый *постоянством цвета*. Это значит, когда изменяется цвет освещающего света, одновременно меняется и цвет белого, и соответствующие вычисления в мозге позволяют интерпретировать красное как красное, несмотря на то, что освещающий свет изменил цвет, поступающий в глаза.

Механизм анализа цветового контраста связан с тем, что контрастирующие цвета, называемые «оппонентными» цветами, возбуждают специфические нервные клетки. Предполагают, что первичные детали цветового контраста выявляются простыми клетками, тогда как более сложные контрасты обнаруживаются сложными и сверхсложными клетками.

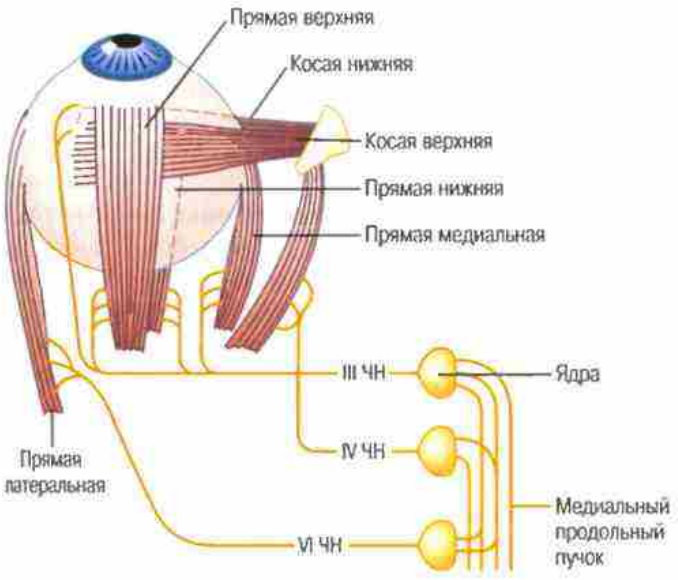


Рис. 51–7

Внеглазные мышцы глаза и их иннервация

Эффект удаления первичной зрительной коры

Удаление первичной зрительной коры у человека вызывает потерю осознанного зрения. Однако психологические исследования показывают, что такие «слепые» люди могут бессознательно реагировать на изменения интенсивности света, движение в зрительном поле или, редко, на некоторые общие характеристики видимых объектов поворотом глаз, головы или избеганием. Полагают, что такие реакции осуществляются через нервные пути, проходящие главным образом в верхние холмики и другие отделы старой зрительной системы.

Поля зрения. Периметрия

Поле зрения — пространство, видимое глазом в данный момент. Область, видимую со стороны носа, называют *назальным полем зрения*, а область, видимую с латеральной стороны, — *темпоральным полем зрения*.

Для выявления слепоты в определенных частях поля зрения для каждого глаза используют метод, который называют *периметрией*. При этом исследуемый закрывает один глаз, а другим смотрит на центральную точку, находящуюся непосредственно перед ним. Затем маленькое пятно света или небольшой объект движется вперед-назад во всех областях поля зрения, и исследуемый указывает, когда он видит объект, а когда нет. Например, на рис. 51–6 в виде диаграммы представлено поле зрения для левого глаза. На этом рисунке, как и на всех периметрических диаграммах, примерно на уровне 15° латеральнее центральной точки зрения обнаруживается *слепое пятно*, связанное с отсутствием палочек и колбочек над *диском зрительного нерва*.

Патологические изменения поля зрения. Иногда слепые пятна обнаруживают в частях поля зрения вне области зрительного диска. Такие слепые пятна называют *скотомами*. Они часто появляются при поражении зрительного нерва в связи с глаукомой (слишком большое давление жидкости в глазном яблоке), из-за аллергических реакций в сетчатке или при токсических состояниях, например при свинцовых отравлениях или избыточном употреблении табака.

Другим состоянием, которое можно диагностировать периметрией, является *пигментная ретинопатия*. При этом заболевании части сетчатки дегенерируют, и большое количество пигмента меланина осаждается в местах дегенерации. Пигментная ретинопатия обычно сначала вызывает слепоту на периферии поля зрения, а затем постепенно захватывает центральные области.

Влияние поражений оптического пути на поля зрения. Разрушение всего *зрительного нерва* вызывает слепоту иннервируемого им глаза.

Разрушение *зрительного перекреста* прекращает переход сигналов от назальных половинок

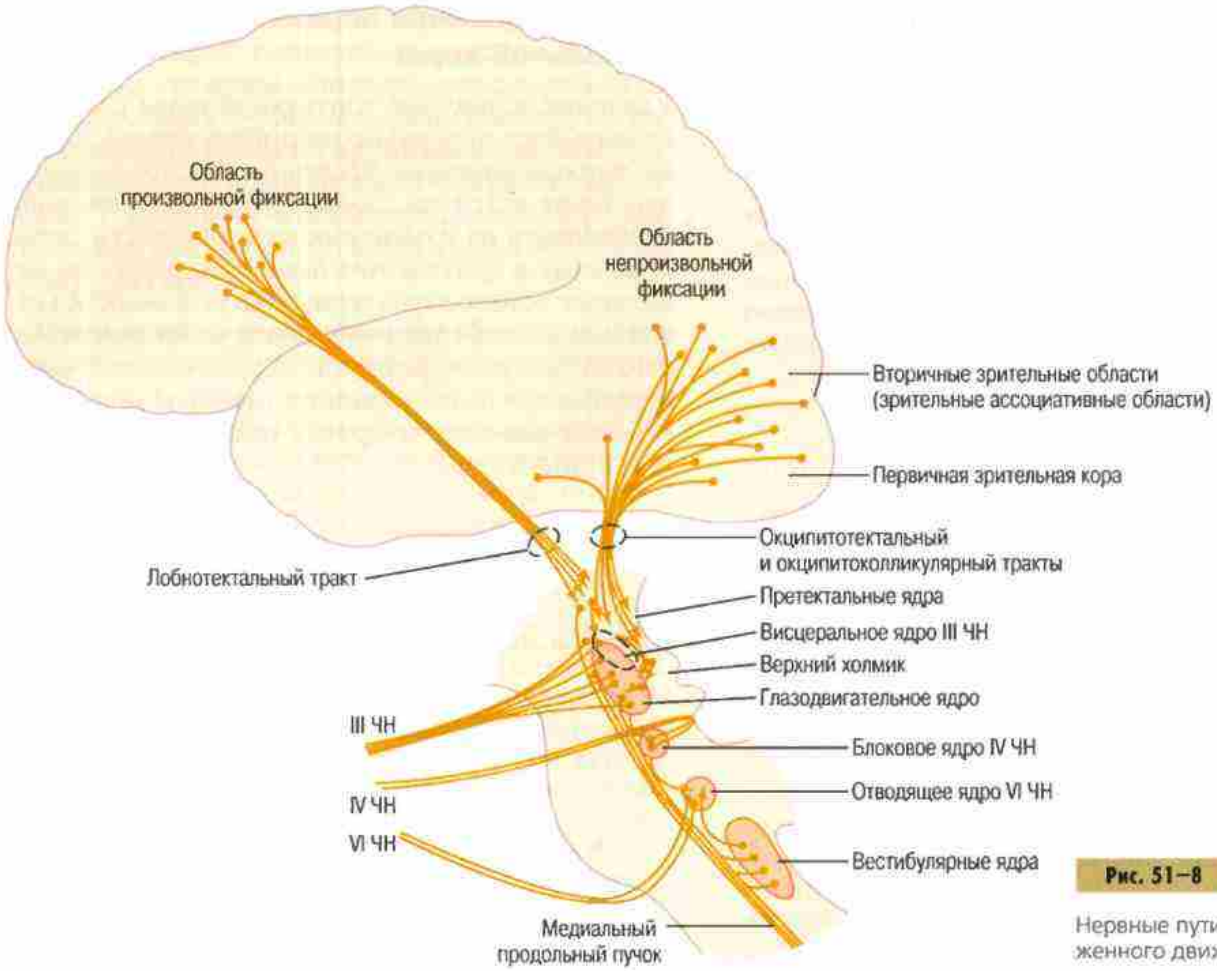


Рис. 51–8

Нервные пути регуляции сопряженного движения глаз

обеих сетчаток в противоположные зрительные тракты. Следовательно, «слепнут» назальные половины обеих сетчаток. Это означает, что человек теряет зрение со стороны височной (темпоральной) части поля зрения каждого глаза, *поскольку изображение поля зрения на сетчатке переворачивается* оптической системой глаза. Это состояние называют *битемпоральной гемианопсией*. Такое поражение часто возникает в результате опухоли гипофиза из-за ее направленного вверх давления со стороны турецкого седла на основание зрительного перекреста.

Перерыв *зрительного тракта* денервирует соответствующую половину каждой сетчатки на стороне поражения; в результате оба глаза не могут видеть объекты с противоположной по отношению к месту поражения стороны головы. Это состояние известно как *гомонимная гемианопсия*.

Движения глаз и их регуляция

Для полного использования возможностей зрения наряду с системой интерпретации зрительных сигналов, поступающих от глаз, практически так же важны системы мозгового контроля движений глаз по направлению к рассматриваемому объекту.

Мышцы, управляющие движениями глаз. Движения глаз осуществляют три пары мышц (рис. 51–7): (1) *медиальные и латеральные прямые*; (2) *верхние и нижние прямые*; (3) *верхние и нижние косые*. При сокращении медиальных и латеральных прямых мышц глаза движутся из стороны в сторону. Сокращение верхних и нижних прямых мышц вызывает движение глаз вверх или вниз. Основной функцией косых мышц является вращение глазных яблок для удержания зрительных полей в вертикальном положении.

Нервные пути, контролирующие движения глаз. На рис. 51–7 показаны также ядра III, IV и VI пар черепных нервов в стволе мозга и их связи с периферическими нервами, иннервирующими глазные мышцы. Показаны также взаимосвязи между ядрами мозгового ствола посредством *медиального продольного пучка*. Каждый из трех наборов мышц для каждого глаза иннервируется *реципрокно* так, что одна мышца из пары расслабляется, если другая сокращается.

Рис. 51–8 демонстрирует пути коркового контроля глазодвигательного аппарата. Сигналы из зрительных областей затылочной коры идут через окципитотектальный и окципитоколликулярный тракты к претектальной области и верх-

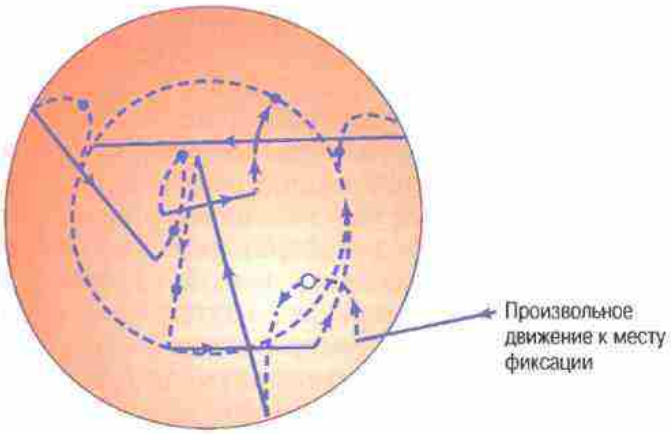


Рис. 51–9

Движение пятна света по сетчатке, демонстрирующее внезапные (рывковые) движения глаза, возвращающие пятно назад к центру ямки всякий раз, когда оно дрейфует к ее краю. (Пунктирные линии обозначают медленные дрейфующие движения, а сплошные линии — внезапные рывковые движения.) [Whitteridge D. Central control of the eye movements. In Field J., Magoun H.W., Hall V.E. (eds): Handbook of Physiology. vol. 2, sec. 1. Washington, DC, American Physiological Society, 1960; с измен.]

ним буграм четверохолмия ствола мозга. От этих областей сигналы, регулирующие движения глаз, проходят к стволовым ядрам глазодвигательных нервов. К глазодвигательной системе проводятся также мощные сигналы из центров мозгового ствола, регулирующих равновесие тела (от вестибулярных ядер через медиальный продольный пучок).

Фиксационные движения глаз

Вероятно, наиболее важными движениями глаз являются те, которые «фиксируют» глаз в определенной части поля зрения. Фиксационные движения контролируют два нервных механизма. Первый из них позволяет осуществить произвольное движение глаз для обнаружения объекта, на котором человек хочет зафиксировать взгляд; это *механизм произвольной фиксации*. Второй — непроизвольный механизм для надежного удержания взора на объекте после его обнаружения; его называют *механизмом непроизвольной фиксации*.

Движения произвольной фиксации регулируются корковым полем, расположенным билатерально в премоторных корковых областях лобных долей, как показано на рис. 51–8. Двусторонняя дисфункция или разрушение этих областей делает трудным или почти невозможным для человека «оторвать» глаза от одной точки фиксации и перевести их на другую точку. Обычно для этого человеку нужно зажмуриться или закрыть глаза рукой на короткое время, и только после этого направление взгляда можно изменить.

Наоборот, фиксационный механизм, который «приковывает» глаза к объекту внимания после его обнаружения, регулируется *вторичными зрительными областями затылочной коры*, расположенными в основном впереди первичной зрительной коры. При двустороннем разрушении этой области фиксации у животного ему трудно или совсем невозможно удерживать глаза на данной точке фиксации.

Задние «непроизвольные» глазные поля затылочной коры автоматически «приковывают» глаза к данной точке зрительного поля и предупреждают таким образом движение изображения по сетчатке. Для прекращения этой фиксации взора нужны произвольные импульсы, передаваемые из «произвольных» глазных полей лобной коры.

Механизм непроизвольной фиксации. Роль верхних холмиков. Непроизвольная «приковывающая» фиксация, обсуждавшаяся в предыдущем разделе, происходит в результате механизма отрицательной обратной связи, который предупреждает выход объекта внимания из центральной части сетчатки. Глаза в норме осуществляют три типа постоянных, но почти неощущаемых движений: (1) *постоянный тремор* с частотой 30–80 Гц, связанный с последовательными сокращениями моторных единиц глазных мышц; (2) *медленный дрейф* глазных яблок в одном или другом направлении; (3) *внезапные (рывковые) движения*, контролируемые механизмом непроизвольной фиксации.

Когда пятно света зафиксировано на области центральной ямки сетчатки, дрожательные движения заставляют его двигаться с высокой частотой по колбочкам. Каждый раз, когда пятно достигает края центральной ямки, осуществляется внезапная рефлекторная реакция, вызывающая резкое движение, в результате которого пятно сдвигается от этого края назад по направлению к центру ямки. Таким образом, автоматическая реакция перемещает изображение назад к центральной точке видения.

Эти дрейфующие и рывковые движения демонстрируются на рис. 51–9, где пунктиром изображен медленный дрейф по сетчатке, а сплошными линиями — рывки, удерживающие изображение в области центральной ямки. Эта способность к непроизвольной фиксации в большинстве случаев теряется при разрушении верхних холмиков.

Саккадические движения глаз — механизм последовательной фиксации точек. Когда видимое окружение постоянно движется перед глазами, как, например, при езде на машине, глаза фиксируются то на одной, то на другой привлекающей внимание точке поля зрения, прыгая от одной точки к следующей с частотой 2–3 «прыжка» в секунду. Эти «прыжки»

называют *саккадами*, а движения — *оптикокинетическими движениями*. Саккады осуществляются так быстро, что занимают не более 10% общего времени движений глаз, а 90% времени глаза удерживаются на точках фиксации. Кроме того, во время саккад мозг подавляет ви́дение, поэтому человек не осознает смещение глаз от точки к точке.

Саккадические движения во время чтения. В процессе чтения глаза человека обычно совершают несколько саккадических движений на каждой строке. В этом случае видимое пространство не движется перед глазами, но глаза обучаются двигаться по нему посредством последовательных саккад для извлечения важной информации. Подобные саккады осуществляются, когда человек рассматривает картину, но в этом случае саккады совершаются в разных направлениях (вверх, вниз, в стороны и под углом) последовательно от одной точки картины к другой.

Фиксация на движущихся объектах — следящее движение. Глаза могут также оставаться фиксированными на движущемся объекте, что называют *следящим движением*. Высокоразвитый корковый механизм автоматически определяет направление движения объекта и затем быстро организует движения глаз соответственно этому направлению. Например, если объект волнообразно движется вверх и вниз с частотой несколько раз в секунду, глаза сначала не могут фиксировать объект. Однако примерно через секунду глаза начинают прыгать посредством саккад, грубо приближаясь к волнообразным движениям объекта. Через несколько секунд движения глаз постепенно становятся более гладкими и в результате следуют за волновыми движениями объекта практически точно. Это отражает высокую степень автоматической подсознательной вычислительной способности следящей системы для регуляции движений глаз.

Верхние холмики в основном ответственны за поворот глаз и головы по направлению к изменению в поле зрения

Даже после разрушения зрительной коры внезапное появление нового визуального сигнала на периферии поля зрения часто вызывает медленный поворот глаз в этом направлении. Этого не происходит, если разрушены также и верхние холмики. Для поддержания этой функции различные части сетчатки, как и в первичной зрительной коре, представлены в верхних холмиках топографически, хотя и с меньшей точностью. И все же основное направление вспышки света на периферии сетчатки ведет к активации определенной части нейронов холмиков, и вторичные сигналы затем передаются к глазодвигательным ядрам для поворота глаз. Этим направленным движениям глаз помогает то, что верхние холмики имеют также топографические карты соматических ощущений от тела и акустических сигналов от ушей.

Волокна зрительных нервов от глаз к холмикам, ответственные за эти быстрые повороты, являются ветвями быстропроводящих волокон ганглиозных Y-клеток, одна ветвь которых идет к зрительной коре, а другая — к верхним холмикам. (К верхним холмикам и другим областям мозгового ствола также доставляются многие сигналы по W-волокнам зрительного нерва. Они представляют старейший зрительный путь, но их функция не ясна.)

Кроме передачи сигналов, вызывающих поворот глаз по направлению к источнику изменения в поле зрения, сигналы от верхних холмиков пе-

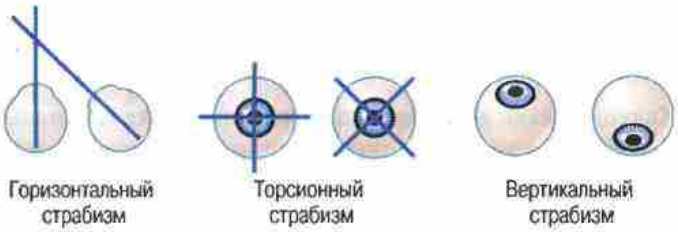


Рис. 51–10

Основные типы страбизма

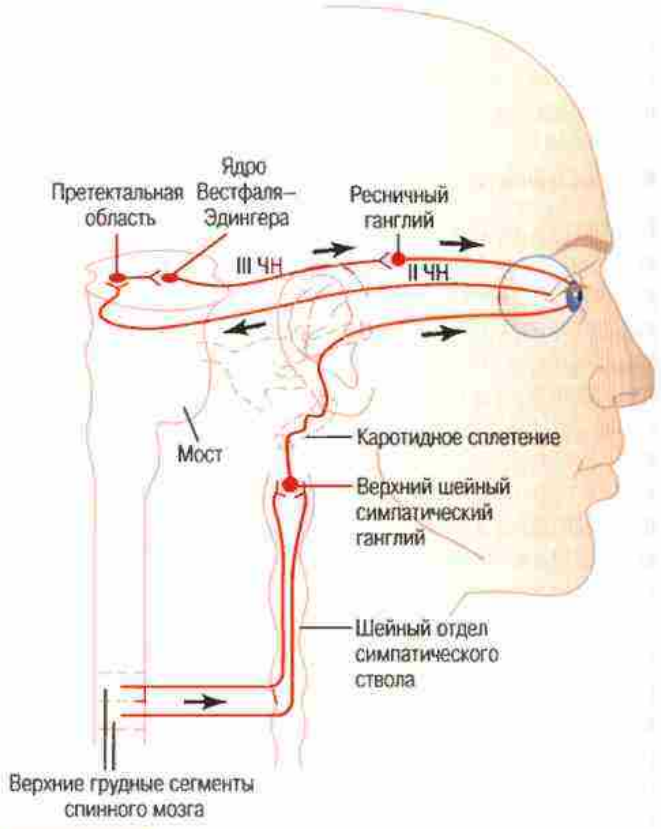


Рис. 51–11

Вегетативная иннервация глаза; показана также рефлекторная дуга реакции зрачка на свет [Ranson S.W., Clark S.L. Anatomy of the Nervous System: Its Development and Function, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1959; с измен.]

редаются через *медиальный продольный пучок* к другим уровням мозгового ствола, вызывая поворот головы и даже тела по направлению к источнику возмущения. Другие, незрительные типы нарушений, например сильный шум или даже удар в бок, вызывают подобный поворот глаз, головы и тела, но только при условии интактных верхних холмиков. Следовательно, верхние холмики играют глобальную роль в ориентировании глаз, головы и тела по отношению к внешним возмущениям, независимо от того, являются они зрительными, слуховыми или соматическими.

Слияние зрительных изображений обоих глаз

С целью облегчения интерпретации зрительных ощущений изображения от обоих глаз в норме *сливаются* друг с другом в корреспондирующих точках обеих сетчаток. Важную роль в этом *слиянии* играет зрительная кора. Как отмечалось ранее в этой главе, корреспондирующие точки двух сетчаток посылают зрительные сигналы к различным слоям нейронов в латеральном коленчатом теле, а их сигналы, в свою очередь, передаются к параллельным нейронам в зрительной коре. Существующие между этими корковыми нейронами взаимодействия вызывают *интерференционное возбуждение* специфических нейронов при отсутствии «приводки» двух изображений, т.е. если они не сливаются точно. Это возбуждение, по-видимому, обеспечивает сигнал, который передается к глазодвигательному аппарату, вызывая конвергенцию, дивергенцию или вращение глаз с тем, чтобы достичь слияния. Тотчас после осуществления точной подгонки корреспондирующих точек обеих сетчаток возбуждение специфических интерференционных нейронов в зрительной коре исчезает.

Нервный механизм стереопсиса для оценки расстояния до видимых объектов

Поскольку оба глаза более чем на 5 см отстоят друг от друга, изображения на двух сетчатках не совсем одинаковы (см. главу 49). Так, правый глаз видит объект чуть больше с правой стороны, а левый глаз — с левой стороны, и чем ближе объект, тем больше несоответствие. Следовательно, даже при слиянии двух глаз друг с другом точное одновременное совпадение всех корреспондирующих точек двух зрительных изображений невозможно. Более того, чем ближе объект к глазам, тем меньше степень «пригонки». Возникающая степень несовпадения обеспечивает механизм *стереопсиса*, важный для оценки расстояния до видимых объектов, вплоть до расстояния в 60 м.

Механизм стереопсиса основан на том факте, что некоторые волокна общего пути от сетчатки к зрительной коре отклоняются на 1–2° по обе стороны от центральной части этого пути. Следовательно, некоторые нервные волокна от двух глаз точно «подогнаны» для объектов, удаленных на 2 м; другой набор волокон точно «подогнан» для объектов, отстоящих на 25 м. Таким образом, расстояние определяется набором или наборами волокон зрительных путей, которые возбуждаются при наличии «приводки» или ее отсутствии. Этот феномен называют *ощущением глубины* (другое название стереопсиса).

Страбизм. Страбизм, или *косоглазие*, означает потерю слияния глаз в одной или более зрительных координат: горизонтальной, вертикальной или ротационной. Основные формы косоглазия показаны на рис. 51–10: (1) *горизонтальный страбизм*; (2) *торсионный страбизм*; (3) *вертикальный страбизм*. Часто встречается комбинация двух или даже всех трех типов страбизма.

Страбизм часто связан с нарушением «настройки» механизма слияния зрительной системы. Так, при ранних попытках ребенка фиксировать оба глаза на одном и том же объекте один глаз фиксирует объект удовлетворительно, тогда как другой не может этого сделать, или оба глаза фиксируют объект нормально, но не могут это делать одновременно. Скоро характер содружественных движений глаз становится патологически «настроенным» в самих путях нервной регуляции, и изображение никогда не сливается.

Подавление зрительного образа от неиспользуемого глаза. У некоторых больных с косоглазием глаза взаимозаменяемы при фиксации взора на объекте. У других для фиксации используется только один глаз, тогда как изображение от второго глаза подавляется, и он никогда не используется для четкого ви́дения. Острота зрения подавленного глаза практически не развивается, иногда оставаясь равной 20/400 или менее. Если доминантный глаз слепнет, зрение в подавленном глазу может развиться только в небольшой степени у взрослых и в значительно большей степени — у маленьких детей. Это демонстрирует, что острота зрения в большой степени зависит от надлежащего развития центральных синаптических связей центральной нервной системы с глазами. Фактически количество нервных связей уменьшается даже анатомически в областях зрительной коры, которые в норме получают сигналы от подавленного глаза.

Регуляция аккомодации и диаметра зрачка автономной нервной системой

Иннервация глаз автономной (вегетативной) нервной системой. Как показано на рис. 51–11, глаза иннервируются как симпатическими, так и парасимпатическими нервными волокнами. Парасимпатические преганглионарные волокна исходят из *ядра Вестфаля–Эдингера* (висце-

ральная часть ядра III пары черепного нерва) и затем идут в составе *III пары черепных нервов* к *ресничному ганглию*, который лежит сразу позади глаза. Здесь преганглионарные волокна образуют синапсы с постганглионарными парасимпатическими нейронами, которые, в свою очередь, посылают волокна в составе *ресничных нервов* в глазное яблоко. Эти нервы возбуждают: (1) ресничную мышцу, которая регулирует фокусирование хрусталиков глаз; (2) сфинктер радужной оболочки, сужающий зрачок.

Источником симпатической иннервации глаза являются *нейроны боковых рогов* первого грудного сегмента спинного мозга. Выходящие отсюда симпатические волокна входят в симпатическую цепочку и поднимаются к *верхнему шейному ганглию*, где они синаптически связываются с ганглионарными нейронами. Их постганглионарные волокна проходят вдоль поверхности каротидной артерии и далее вдоль более мелких артерий и достигают глаза. Здесь симпатические волокна иннервируют радиальные волокна радужной оболочки (которые расширяют зрачок), а также некоторые внеглазные мышцы глаза (обсуждаются далее в связи с синдромом Горнера).

Регуляция аккомодации (фокусировка глаз)

Механизм аккомодации, фокусирующий оптическую систему глаза, важен для поддержания высокой остроты зрения. Аккомодация осуществляется в результате сокращения или расслабления ресничной мышцы глаза. Сокращение этой мышцы увеличивает преломляющую силу хрусталика, а расслабление снижает ее (см. главу 49). Как же человек приспосабливает аккомодацию, чтобы глаза были все время в фокусе?

Аккомодация хрусталика регулируется механизмом отрицательной обратной связи, который автоматически регулирует преломляющую силу хрусталика, чтобы достичь высочайшей степени остроты зрения. Когда глаза, сфокусированные на некотором отдаленном объекте, должны внезапно сфокусироваться на ближнем объекте, хрусталик обычно аккомодирует в течение менее 1 сек. Хотя точный механизм регуляции, вызывающий это быстрое и точное фокусирование глаза, не ясен, известны некоторые из его особенностей.

Во-первых, при внезапном изменении расстояния до точки фиксации преломляющая сила хрусталика изменяется в направлении, соответствующем достижению нового состояния фокуса, в пределах доли секунды. Во-вторых, разные факторы помогают изменить силу хрусталика в нужном направлении.

1. *Хроматическая аберрация.* Например, лучи красного цвета фокусируются слегка сзади по отношению к голубым лучам, поскольку голубые лучи сильнее преломляются хрусталиком, чем красные. Глаза, по-видимому, способны определить, какой из этих двух типов лучей лучше сфокусирован, и этот «ключ» передает информацию аккомодирующему механизму для увеличения или уменьшения силы хрусталика.
2. *Конвергенция.* При фиксации глаз на ближнем объекте глаза конвергируют. Нервные механизмы конвергенции одновременно *посылают сигнал, увеличивающий преломляющую силу хрусталика глаза.*
3. *Ясность фокуса в глубине ямки по сравнению с ясностью фокуса по краям различна*, поскольку центральная ямка лежит несколько глубже, чем остальная сетчатка. Предполагают, что это различие также дает сигнал, в каком направлении следует изменить силу хрусталика.
4. *Степень аккомодации хрусталика все время слегка колеблется с частотой до 2 раз в секунду.* При этом визуальное изображение становится яснее, когда колебание силы хрусталика изменяется в правильном направлении, и менее ясным, когда сила хрусталика изменяется в неправильном направлении. Это может дать быстрый сигнал к выбору правильного направления изменения силы хрусталика для обеспечения соответствующего фокуса.

Области коры большого мозга, регулирующие аккомодацию, функционируют в тесной параллельной связи с областями, контролирующими фиксационные движения глаз. При этом анализ зрительных сигналов осуществляется в областях коры, соответствующих полям 18 и 19 по Бродману, а двигательные сигналы к ресничной мышце передаются через претектальную зону ствола мозга, затем — через ядро Вестфаля–Эдингера и в итоге — по парасимпатическим нервным волокнам к глазам.

Регуляция диаметра зрачка

Стимуляция парасимпатических нервов также возбуждает круговую мышцу радужной оболочки (сфинктер зрачка). При ее сокращении зрачок сужается, т.е. диаметр его уменьшается. Это явление называют *миозом.* И наоборот, стимуляция симпатических нервов возбуждает радиальные волокна радужки, вызывая расширение зрачка, называемое *мидриазом.*

Зрачковый рефлекс на свет. При действии света на глаза диаметр зрачка уменьшается. Эту реакцию называют *зрачковым рефлексом на свет.* Нервный путь этого рефлекса показан в верхней части рис. 51–11 черными стрелками. Когда свет

попадает на сетчатку, небольшое число возникающих импульсов проходит по зрительному нерву к претектальным ядрам. Отсюда вторичные импульсы идут к *ядру Вестфаля–Эдингера* и в итоге — назад через *парасимпатические нервы* к сфинктеру радужки, вызывая его сокращение. В темноте рефлекс тормозится, что ведет к расширению зрачка.

Функция светового рефлекса — помочь глазу чрезвычайно быстро адаптироваться к изменениям освещенности (см. главу 50). Диаметр зрачка изменяется в пределах примерно от 1,5 мм при максимальном сужении до 8 мм при максимальном расширении. Поскольку яркость света на сетчатке увеличивается пропорционально квадрату диаметра зрачка, диапазон световой и темновой адаптаций, который может осуществляться за счет зрачкового рефлекса, составляет около 30 : 1, т.е. количество света, входящего в глаз, за счет зрачка может изменяться в 30 раз.

Рефлексы (или реакции) зрачка при поражениях нервной системы. При некоторых поражениях центральной нервной системы нарушается передача зрительных сигналов от сетчатки к ядру Вестфаля–Эдингера, что блокирует зрачковые рефлексы. Такая блокада происходит часто в результате *сифилиса центральной нервной системы, алкоголизма, энцефалита* и других поражений. Обычно блокада происходит в претектальной области ствола мозга, хотя может быть и результатом разрушения некоторых тонких волокон зрительных нервов.

Волокна, идущие от претектальных ядер к ядру Вестфаля–Эдингера, в основном тормозные. Без их тормозного влияния ядро становится хронически активным, вызывая наряду с потерей реакции зрачка на свет постоянное сужение зрачка.

Кроме того, зрачки могут сужаться сильнее, чем в норме, при стимуляции ядра Вестфаля–Эдингера другим путем. Например, когда глаза фиксируются на ближнем объекте, сигналы, вызывающие аккомодацию хрусталика и конвергенцию двух глаз, в то же время ведут к незначительному сужению зрачка. Это называют *реакцией зрачка на аккомодацию*. Зрачок, который не реагирует на свет, но реагирует на аккомодацию и одновременно сильно сужен (*зрачок Аргилла Робертсона*), является важным диагностическим симптомом поражения центральной нервной системы (часто сифилитического характера).

Синдром Горнера. Иногда происходит нарушение симпатической иннервации глаза, которое часто локализуется в шейном отделе симпатической цепочки. Это вызывает клиническое состояние, называемое *синдромом Горнера*, основные проявления которого следующие: (1) зрачок остается постоянно суженным из-за прерывания симпатической иннервации мышцы, расширяющей его, по сравнению со зрачком противоположного глаза; (2) верхнее веко опускается (в норме оно поддерживается открытым в часы бодрствования частично путем сокращения гладкомышечных волокон, встроенных в верхнее веко и иннервируемых симпатической нервной системой). Таким образом, разрушение симпатических нервов делает невозможным открывание верхнего века так широко, как в норме; (3) на стороне поражения кровеносные сосуды лица и головы постоянно расширены; (4) отсутствие потоотделения (которое требует симпатических нервных сигналов) в области лица и головы на стороне, пораженной синдромом Горнера.

Литература

Backharis W., Kliegl R., Werner J.S. Color Vision. Berlin: Walter de Gruyter, 1998.

Becker W., Reubel H., Mergner T. Current Oculomotor Research. New York: Plenum Press, 1999.

Burr D. Eye movements: keeping vision stable. Curr Biol 14:R195, 2004.

Buttner–Ennever J.A., Eberhorn A., Horn A.K. Motor and sensory innervation of extraocular eye muscles. Ann N Y Acad Sci 1004:40, 2003.

Chalupa L.M., Gunhan E. Development of on and off retinal pathways and retinogeniculate projections. Prog Retin Eye Res 23:31, 2004.

Crawford J.D., Martinez–Trujillo J.C., Klier E.M. Neural control of three-dimensional eye and head movements. Curr Opin Neurobiol 13:655, 2003.

Dacey D.M. Parallel pathways for spectral coding in primate retina. Annu Rev Neurosci 23:743, 2000.

Demer J.L. The orbital pulley system: a revolution in concepts of orbital anatomy. Ann N Y Acad Sci 956:17, 2002.

Derrington A.M., Webb B.S. Visual system: how is the retina wired up to the cortex? Curr Biol 14:R14, 2004.

Ferster D., Miller K.D. Neural mechanisms of orientation selectivity in the visual cortex. Annu Rev Neurosci 23:441, 2000.

Hendee W.A., Wells P.N.T. The Perception of Visual Information. New York: Springer, 1997.

Hikosaka O., Takikawa Y., Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol Rev 80:953, 2000.

Kastner S., Ungerleider L.G. Mechanisms of visual attention in the human cortex. Annu Rev Neurosci 23:315, 2000.

Krauzlis R.J. Recasting the smooth pursuit eye movement system. J Neurophysiol 91:591, 2004.

Leigh R.J., Lee D.S. The Neurology of Eye Movements. New York: Oxford University Press, 1999.

Mante V., Carandini M. Visual cortex: seeing motion. Curr Biol 13:R906, 2003.

Martinez–Conde S., Macknik S.L., Hubel D.H. The role of fixational eye movements in visual perception. Nat Rev Neurosci 5:229, 2004.

Munoz D.P., Everling S. Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. Nat Rev Neurosci 5:218, 2004.

Pierrot–Deseilligny C., Milea D., Muri R.M. Eye movement control by the cerebral cortex. Curr Opin Neurol 17:17, 2004.

Treue S. Visual attention: the where, what, how and why of saliency. Curr Opin Neurobiol 13:428, 2003.

van Wezel R.J., van der Smagt M.J. Motion processing: how low can you go? Curr Biol 13:R840, 2003.

Орган слуха

В этой главе изложены механизмы, с помощью которых ухо принимает звуковые волны, различает их частоты и проводит в центральную нервную систему слуховую информацию, где ее значение расшифровывается.

Барабанная перепонка и система косточек

Проведение звука от барабанной перепонки к улитке

На рис. 52–1 показаны *барабанная перепонка* (называемая также *барабанной мембраной*) и *косточки*, которые проводят звук от барабанной перепонки через среднее ухо к *улитке* (внутреннему уху). К барабанной перепонке прикреплена *рукоятка молоточка*. Молоточек связан с *наковальней* тонкими связками так, что при любом движении молоточка наковальня движется вместе с ним. С противоположного конца наковальня соединена с головкой *стремечка*, а *основание стремечка* прилежит к *перепончатому лабиринту* улитки в отверстии *овального окна*.

Тонкий конец рукоятки молоточка прикрепляется к центру барабанной перепонки, и эту точку прикрепления постоянно тянет *мышца, напрягающая барабанную перепонку*, удерживая ее в напряженном состоянии. Это позволяет звуковым вибрациям в любой части барабанной перепонки передаваться к косточкам, что невозможно при ненапряженной мембране.

Косточки среднего уха подвешены связками таким образом, что молоточек и наковальня вместе действуют как единый рычаг, точка опоры которого находится примерно у края барабанной перепонки.

Наковальня со стремечком соединены, и каждый раз, когда барабанная перепонка движется внутрь, стремечко надавливает на овальное окно и жидкость в улитке с другой его стороны, и наоборот, когда молоточек движется наружу, стремечко «оттягивает» жидкость в обратном направлении.

Согласование импедансов системой косточек. При каждой звуковой вибрации амплитуда движения основания стремечка составляет лишь 3/4 амплитуды движения рукоятки молоточка. Следовательно, косточковая рычажная система не увеличивает смещение стремечка, как обычно полагают. На самом деле система уменьшает амплитуду, но увеличивает *силу* движения примерно в 1,3 раза. Кроме того, площадь поверхности барабанной перепонки составляет около 55 мм^2, тогда как площадь поверхности стремечка — в среднем 3,2 мм^2. Произведение этой 17-кратной разницы и 1,3-кратного усиления рычажной системы дает примерно 22-кратное увеличение общего давления на жидкость улитки по сравнению с силой давления звуковых волн на барабанную перепонку. Поскольку инерция жидкости гораздо выше инерции воздуха, необходимо увеличить силу, чтобы вызвать вибрацию жидкости.

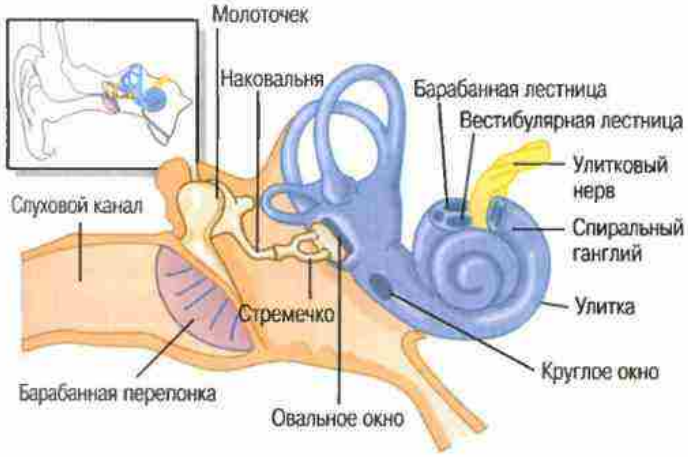


Рис. 52–1

Барабанная перепонка, система косточек среднего уха и внутреннее ухо

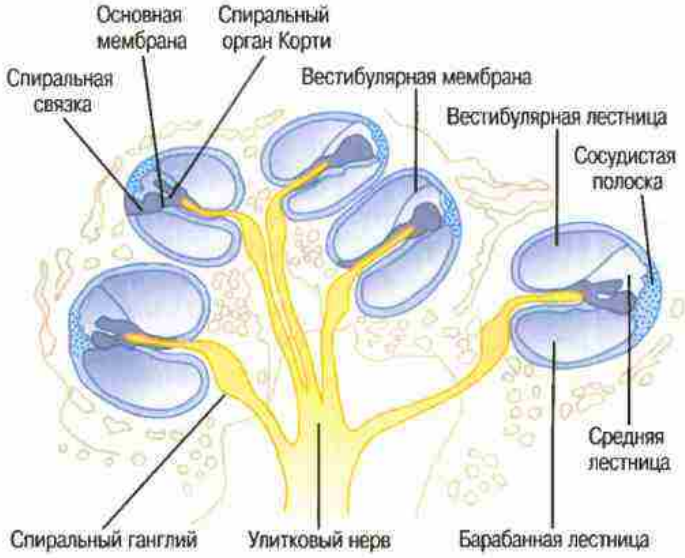


Рис. 52–2

Улитка [Gray H., Goss C.M. [eds] Gray's Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger, 1948; с измен.]

Следовательно, барабанная перепонка и косточковая система обеспечивают *согласование импедансов* между звуковыми волнами в воздухе и звуковыми вибрациями жидкости в улитке. В самом деле, для звуковых частот между 300 и 3000 Гц согласование импедансов составляет 50–75% (от идеального согласования), что обеспечивает использование большей части энергии входящих звуковых волн.

При отсутствии системы косточек и барабанной перепонки звуковые волны могут проходить прямо через воздух среднего уха и входить в улитку у овального окна. Однако слуховая чувствительность в этом случае на 15–20 дБ ниже по сравнению с передачей звуков через косточки; это эквивалентно уменьшению голоса от умеренного уровня громкости до едва слышимого.

Ослабление звука путем сокращения мышцы, напрягающей барабанную перепонку, и стремянной мышцы. Когда звуковые волны передаются через косточковую систему и оттуда — в центральную нервную систему с небольшой задержкой, равной 40–80 мсек, осуществляется рефлекторное сокращение *стремянной мышцы* и в меньшей степени — *мышцы, напрягающей барабанную перепонку*. Последняя тянет рукоятку молоточка внутрь, тогда как стремянная мышца тянет стремечко наружу. Обе силы противоположны друг другу, и это ведет к увеличению ригидности всей косточковой системы, что сильно снижает проведение низкочастотных волн, главным образом частотой ниже 1000 Гц.

Этот *рефлекс затухания* (*ослабления*) может снизить интенсивность передачи низкочастотных звуков на 30–40 дБ, что примерно соответствует разнице между громким голосом и шепотом. Данный механизм, как полагают, выполняет две функции.

1. *Защищает* улитку от повреждающих вибраций, связанных с чрезмерно громким звуком.
2. *Маскирует* низкочастотные звуки в шумной среде. При этом обычно удаляется основная часть фонового шума, что позволяет человеку сконцентрироваться на звуках частотой выше 1000 Гц, с помощью которых передается большинство значимой информации при речевом общении.

Мышца, напрягающая барабанную перепонку, и стремянная мышца снижают слуховую чувствительность человека к собственной речи. Это действие активируется коллатеральными нервными сигналами, передаваемыми к этим мышцам одновременно с мозговой активацией речевого механизма.

Передача звука через кость

Поскольку внутреннее ухо (*улитка*), встроено в костную полость височной кости, называемую *костным лабиринтом*, вибрация всего черепа может вызывать вибрацию жидкости в самой улитке. Следовательно, при соответствующих условиях, когда камертон или электронный вибратор размещаются на любом костном выступе черепа, но особенно на сосцевидном отростке височной кости около уха, человек слышит звук. Однако энергия воздушных колебаний даже при громком звуке недостаточна для вызова слухового ощущения через костную проводимость, если к кости не прикреплено специальное электромеханическое звукоусиливающее устройство.

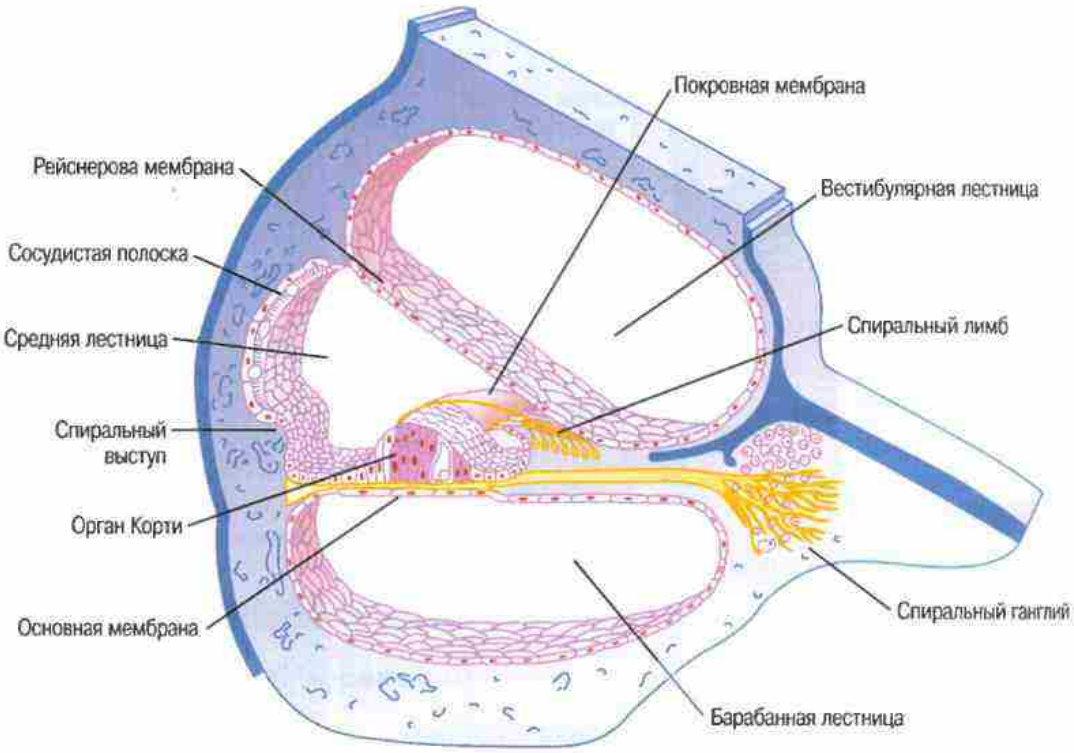


Рис. 52–3

Разрез через один из витков улитки [Fawcett D.W. Bloom & Fawcett: A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986]

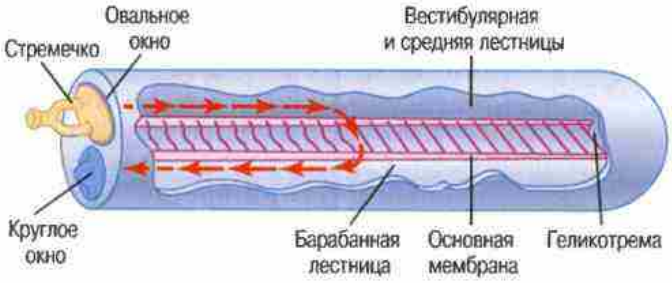


Рис. 52–4

Движение жидкости в улитке после толчка ее вперед стремечком

Улитка

Функциональная анатомия улитки

Улитка — система скрученных в спираль трубок. Общий вид улитки представлен на рис. 52–1, а вид ее поперечного сечения — на рис. 52–2 и 52–3. Система состоит из трех трубок: (1) *вестибулярной лестницы*; (2) *средней лестницы*; (3) *барабанной лестницы*. Вестибулярная и средняя лестницы отделены друг от друга *рейснеровой мембраной*, называемой также *вестибулярной мембраной* (рис. 52–3); барабанная и средняя лестницы разделены *базальной* (*основной*) *мембраной*. На поверхности базальной мембраны лежит *орган Корти*, содержащий ряд электромеханочувствительных клеток — *волосковых клеток*. Они являются рецепторами, которые инициируют генерацию нервных импульсов в ответ на звуковые вибрации.

На рис. 52–4 схематически изображены части раскрученной улитки, участвующие в проведении звуковых вибраций. Обратите внимание, что на этом рисунке отсутствует рейснерова мембрана. Эта мембрана такая тонкая и подвижная, что не препятствует прохождению звуковых вибраций от вестибулярной лестницы к средней. Следовательно, в отношении проведения звука в жидкости обе лестницы рассматриваются как единая камера. (Значение рейснеровой мембраны состоит в поддержании особого состава жидкости в средней лестнице, что необходимо для нормальной функции звукочувствительных волосковых клеток, как обсуждается далее в главе.)

Звуковые вибрации передаются в вестибулярную лестницу от основания стремечка через овальное окно. Поверхность основания стремечка покрывает это окно и связана с краями окна с помощью ненатянутой кольцевой связки, поэтому мембрана может двигаться внутрь и наружу в соответствии со звуковыми вибрациями. Движение мембраны внутрь заставляет жидкость вестибулярной и средней лестниц двигаться вперед, движение мембраны наружу заставляет жидкость двигаться назад.

Основная мембрана и явление резонанса в улитке. Основная мембрана — волокнистая структура, отделяющая среднюю лестницу от барабанной. Она содержит 20000–30000 *базальных волокон*, которые проецируются от костного центра улитки, или *стержня*, к наружной стенке. Это жесткие, эластичные, похожие на язычки музыкальных инструментов структуры, основание кото-

рых фиксировано на стержне улитки, но дистальные концы не фиксированы, а лишь погружены в ненатянутую основную мембрану. Поскольку волокна жесткие и свободные с одного конца, они могут вибрировать подобно язычкам губной гармошки.

Длина волокон основной мембраны постепенно *увеличивается* в направлении от основания улитки к ее верхушке, начиная от овального окна. Волокна удлиняются в 12 раз: от 0,04 мм у овального и круглого окон до 0,5 мм у верхушки улитки (геликотремы).

Диаметр базальных волокон, однако, постепенно уменьшается в направлении от овального окна к геликотреме, и их общая жесткость снижается более чем в 100 раз. В результате короткие жесткие волокна у овального окна улитки лучше вибрируют при очень высокой частоте, тогда как длинные гибкие волокна у верхушки улитки — при низкой частоте.

Таким образом, у основания, где звуковые волны входят в улитку через овальное окно, возникает *высокочастотный резонанс* основной мембраны. Однако вблизи геликотремы существует *низкочастотный резонанс*, главным образом из-за меньшей жесткости волокон, но также в связи с увеличенной «нагрузкой» из-за избыточной массы жидкости, которая должна вибрировать вдоль трубок улитки.

Передача звуковых волн в улитке. «Бегущая» волна

Когда основание стремечка движется в сторону *овального окна*, вдавливая его внутрь, *круглое окно* должно выбухать наружу, поскольку улитка со всех сторон окружена костными стенками. Первичным действием звуковой волны, входящей в овальное окно, должно быть выгибание базальной мембраны у основания улитки в направлении круглого окна. Однако эластическое напряжение, возникающее в базальных волокнах при их выгибании в сторону круглого окна, инициирует волну жидкости, которая «бежит» вдоль базальной мембраны в направлении геликотремы, как показано на рис. 52–5. На рис. 52–5А показано движение вдоль базальной мембраны высокочастотной волны, на рис. 52–5Б — волны средней частоты, на рис. 52–5В — волны очень низкой частоты. Движение волны вдоль основной мембраны сравнимо с движением волны давления вдоль артериальных стенок (см. главу 15); оно также сравнимо с волной, которая «бежит» вдоль поверхности водоема.

Особенности вибрации основной мембраны при разных звуковых частотах. На рис. 52–5 видно, что характер передачи звуковых волн разной частоты различен. Каждая волна, относительно слабая на входе, становится сильной, когда достигает части базальной мембраны, имеющей естественную резонансную частоту, равную частоте соответствующего звука. В этой точке базальная мембрана может вибрировать с такой легкостью, что энергия волны рассеивается. В результате в данной точке волна затухает и уже не может распространяться дальше вдоль остальной части мембраны. Таким образом, высокочастотная звуко-

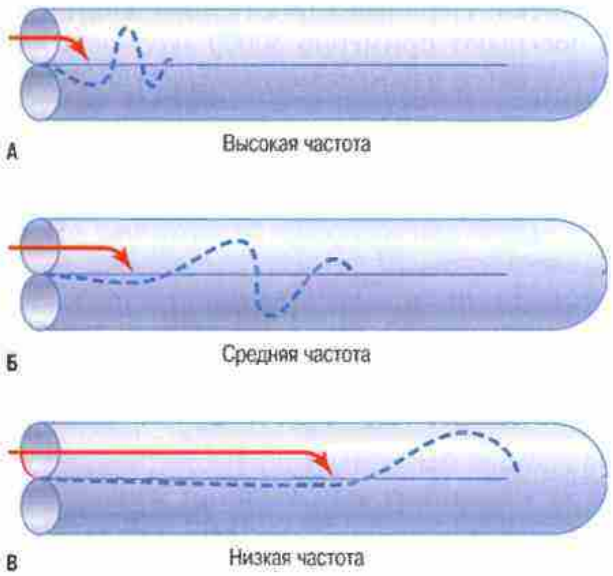


Рис. 52–5

«Бегущие» волны вдоль основной мембраны для звуков высокой, средней и низкой частот

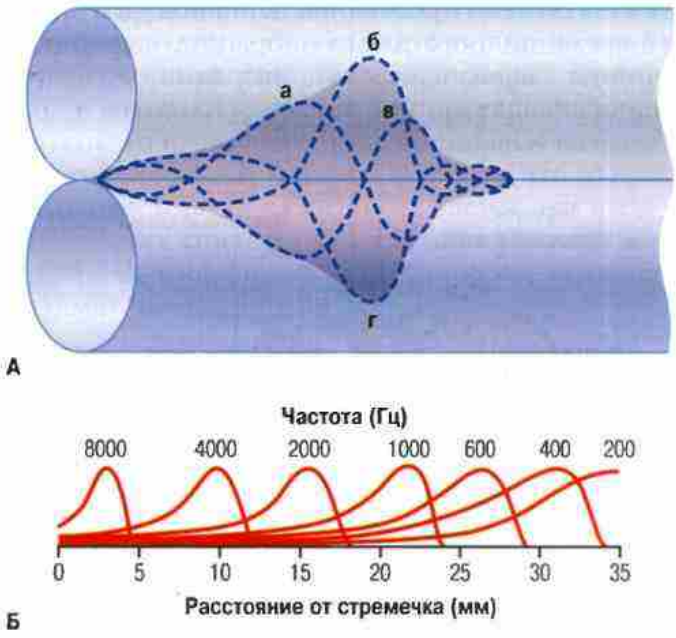


Рис. 52–6

А. Амплитудная характеристика вибрации основной мембраны для звука средней частоты. **Б.** Амплитудные характеристики для звуковых частот в диапазоне от 200 до 8000 Гц, демонстрирующие участки максимальной амплитуды колебаний основной мембраны для разных частот

вая волна распространяется лишь на короткое расстояние вдоль основной мембраны, прежде чем достигает своей резонансной точки и затухает; звуковая волна средней частоты проходит примерно половину всей длины мембраны и затем затухает, а низкочастотная звуковая волна проходит по всей длине мембраны.

Другим свойством «бегущей» волны является то, что она быстро распространяется вдоль начальной части базальной мембраны, но по мере продвижения в глубь улитки постепенно замедляет ход. Это связано с высоким коэффициентом эластичности базальных волокон у овального окна и постепенным уменьшением этого коэффициента дальше вдоль мембраны. Это быстрое начальное распространение волны позволяет высокочастотным звуковым колебаниям пройти достаточно далеко в глубь улитки, чтобы развернуться и отделиться друг от друга вдоль основной мембраны. Без этого все высокочастотные волны сливались бы вместе в пределах первых миллиметров базальной мембраны и их частоты нельзя было бы различить.

Амплитудная характеристика вибрации основной мембраны. Пунктирными кривыми на рис. 52–6А показано положение звуковой волны на основной мембране, когда стремечко (а) находится в положении максимального сдвига внутрь, (б) сдвинулось назад к нейтральной позиции, (в) находится в положении максимального сдвига наружу и (г) сдвинулось снова назад к нейтральной позиции, но движется внутрь. Затененная область вокруг этих разных волн показывает степень отклонения основной мембраны во время полного цикла вибрации, или *амплитудную характеристику вибрации* основной мембраны для данной звуковой частоты.

На рис. 52–6Б показаны амплитудные характеристики вибрации для разных частот. Видно, что максимальная амплитуда для звука частотой 8000 Гц находится у основания улитки, тогда как для частот менее 200 Гц — в самом конце, у верхушки основной мембраны (около геликотремы, где вестибулярная лестница открывается в барабанную лестницу).

Главный способ различения звуковых частот основан на месте максимальной стимуляции нервных волокон от органа Корти, лежащего на основной мембране, что объясняется в следующем разделе.

Функция органа Корти

Орган Корти, показанный на рис. 52–2, 52–3 и 52–7, является рецепторным органом, который генерирует нервные импульсы в ответ на вибрацию основной мембраны. Обратите внимание, что орган Корти лежит на поверхности базальных волокон и основной мембраны. Истинными сенсорными рецепторами в органе Корти являются два специализированных типа нервных клеток, называемых *волосковыми клетками*: один ряд *внутренних волосковых клеток*, число которых равно примерно 3500, а диаметр каждой — около 12 мкм, и три или четыре ряда *внешних* (или *наружных*) *волосковых клеток*, числом около 12000 и диаметром каждой около 8 мкм. Базолатеральные поверхности волосковых клеток формируют синапсы с сетью окончаний нерва улитки. От 90 до 95% этих синапсов локализуются на внутренних волосковых клетках, указывая на их особое значение для восприятия звука.

Нервные волокна, стимулируемые волосковыми клетками, ведут к *спиральному ганглию Корти*, который лежит в костном стержне (центре) улитки. Нервные клетки спирального ганглия посылают примерно 30000 аксонов в *нерв улитки* и затем в центральную нервную систему

Рис. 52–7

Орган Корти; особо выделены волосковые клетки и покровная мембрана, под давлением которой находятся погруженные в нее волоски

Рис. 52–8

Стимуляция волосковых клеток при движениях вперед-назад их волосков, погруженных в гель, покрывающий покровную мембрану

на уровне верхнего отдела продолговатого мозга. Связь органа Корти со спиральным ганглием и улитковым нервом показана на рис. 52–2.

Возбуждение волосковых клеток. На рис. 52–7 видно, что от волосковых клеток вверх выступают тончайшие волоски, или *стереоцилии*, которые касаются или погружены в поверхностное желеобразное покрытие *покровной мембраны*, лежащей над стереоцилиями в средней лестнице. Эти волосковые клетки подобны волосковым клеткам в макулах и кристах ампул вестибулярного аппарата (см. главу 55). Сгибание волосков в одном направлении деполяризует волосковые клетки, а сгибание в противоположном направлении гиперполяризует их. Это, в свою очередь, возбуждает волокна слухового нерва, синаптически связанные с волосковыми клетками.

На рис. 52–8 показан механизм, с помощью которого вибрация базальной мембраны возбуждает окончания волосков. Наружные концы волосковых клеток плотно фиксированы в ригидной структуре, состоящей из плоской пластины, или *ретикулярной мембраны*, которая поддерживается треугольными столбами Корти, плотно прикрепленными к базальным волокнам. Базальные волокна, столбы Корти и ретикулярная мембрана двигаются, как единая ригидная структура.

При движении основной мембраны вверх ретикулярная мембрана сдвигается вверх и *внутрь* по направлению к центральному костному стержню улитки. Затем, когда основная мембрана отклоняется вниз, ретикулярная мембрана колеблется вниз и *наружу*. Движение внутрь и наружу ведет к тому, что волоски волосковых клеток сдвигаются вперед-назад относительно покровной мембраны. Таким образом, волосковые клетки возбуждаются каждый раз, когда колеблется основная мембрана.

Слуховые сигналы передаются в основном внутренними волосковыми клетками. Хотя наружных волосковых клеток в 3–4 раза больше, чем внутренних, примерно 90% волокон слухового нерва стимулируются внутренними, а не наружными клетками. Но несмотря на это, если наружные клетки поражаются, а внутренние функционально остаются совершенно нормальными, происходит значительная потеря слуха. Следовательно, как полагают, наружные волосковые клетки каким-то образом регулируют чувствительность внутренних волосковых клеток к звукам разной высоты — феномен, называемый *«настройкой» рецепторной системы*. Эта концепция поддерживается тем фактом, что большое количество ретроградных нервных волокон идет из ствола мозга к месту расположения наружных волосковых клеток. Стимуляция этих нервных волокон может вызывать укорочение наружных волосковых клеток и, возможно, изменяет также степень их жесткости. Эти эффекты позволяют предполагать наличие ретроградного нервного механизма регуляции чувствительности уха к различной высоте звука, активируемого через наружные волосковые клетки.

Рецепторные потенциалы волосковых клеток и возбуждение волокон слухового нерва. Стереоцилии (волоски, выступающие из концов волосковых клеток) представляют собой жесткие структуры, поскольку каждая имеет ригидный белковый каркас. На апикальной поверхности каждой волосковой клетки имеется примерно 100 стереоцилий. Их длина постепенно возрастает по направлению к стороне волосковой клетки, расположенной дальше от костного стержня улитки. Верхушки более коротких стереоцилий прикрепляются тонкими нитями к задним сторонам прилежащих к ним более длинных стереоцилий. Следовательно, всякий раз, когда волоски сгибаются по направлению к более длинному волоску, кончики более коротких стереоцилий тянутся наружу от поверхности волосковой клетки. Это вызывает механическое преобразование, которое открывает 200–300 катионных каналов, в результате осуществляется быстрое движение положительно заряженных ионов калия из окружающей жидкости, заполняющей среднюю лестницу, в стереоцилии, что сопровождается деполяризацией мембраны волосковых клеток.

Таким образом, когда базальные волокна отклоняются в сторону вестибулярной лестницы, волосковые клетки деполяризуются, а при движении в противоположном направлении они гиперполяризуются, т.е. генерируется меняющийся рецепторный потенциал волосковых клеток. Это, в свою очередь, стимулирует окончания улиткового нерва, образующие синапсы на основаниях волосковых клеток. Полагают, что во время деполяризации волосковых клеток они выделяют в этих синапсах быстродействующий медиатор. Возможно, этим медиатором является глутамат, но это еще не ясно.

Эндокохлеарный потенциал. Чтобы лучше понять электрические потенциалы, генерируемые волосковыми клетками, нужно объяснить другой электрический феномен, называемый *эндокохлеарным потенциалом*. Средняя лестница заполнена жидкостью, называемой *эндолимфой*, в отличие от *перилимфы*, заполняющей вестибулярную и барабанную лестницы. Вестибулярная и барабанная лестницы непосредственно связаны с субарахноидальным пространством вокруг мозга, и перилимфа почти идентична спинномозговой жидкости. Напротив, эндолимфа, заполняющая среднюю лестницу, — совершенно другая жидкость, секретируемая *сосудистой полоской* — очень богатой кровеносными сосудами областью на наружной стенке средней лестницы. Эндолимфа содержит высокую концентрацию калия

и низкую концентрацию натрия, что прямо противоположно составу перилимфы.

Между эндолимфой и перилимфой постоянно существует электрический потенциал, равный примерно +80 мВ, с положительным зарядом внутри средней лестницы и отрицательным — снаружи. Этот потенциал называют *эндокохлеарным потенциалом*. Он генерируется постоянной секрецией положительных ионов калия в среднюю лестницу.

Значение эндокохлеарного потенциала связано с тем, что верхушки волосковых клеток выступают через ретикулярную пластину и омываются эндолимфой средней лестницы, тогда как перилимфа омывает нижерасположенные тела волосковых клеток. Кроме того, волосковые клетки имеют отрицательный внутриклеточный потенциал, равный −70 мВ относительно перилимфы и −150 мВ относительно эндолимфы у верхних их поверхностей, где волоски проходят через ретикулярную мембрану и попадают в эндолимфу. Полагают, что этот высокий электрический потенциал на верхушках стереоцилий дополнительно повышает чувствительность клеток, увеличивая их способность реагировать на самый слабый звук.

Определение частоты звука. Принцип места

Итак, ясно, что низкочастотные звуки вызывают максимальную активацию основной мембраны у верхушки улитки, а высокочастотные звуки активируют эту мембрану у основания улитки. Звуки средней частоты активируют мембрану между этими двумя участками. Более того, существует пространственная организация нервных волокон в кохлеарном пути, на всем его протяжении от улитки до коры большого мозга. Регистрация сигналов в слуховых трактах мозгового ствола и в слуховых рецептивных полях мозговой коры показывает, что специфические нейроны мозга активируются звуками определенной частоты. Следовательно, для нервной системы *главным* способом различения звуковых частот должно быть определение положения максимально стимулируемого участка основной мембраны. Это называют *принципом места* для определения звуковой частоты.

Однако, снова обратившись к рис. 52–6, можно видеть, что дистальный конец основной мембраны (у геликотремы) стимулируется всеми звуковыми частотами ниже 200 Гц. Следовательно, трудно понять с точки зрения принципа места, как можно дифференцировать низкие частоты в диапазоне от 200 до 20 Гц. Утверждают, что эти низкие частоты определяются главным образом так называемым *залпом*, или *частотным принципом*. Это значит, что низкочастотные звуки от 20 до 1500–2000 Гц могут вызывать залпы нервных импульсов, синхронизированных с этими частотами, и эти залпы импульсов передаются нервом улитки в улитковые ядра головного мозга. Кроме того, предполагают, что улитковые ядра могут различать частоты залпов импульсов. Действительно, повреждение всей апикальной половины улитки, разрушающее основную мембрану, где в норме определяются все низкочастотные звуки, не ликвидирует полностью различение низкочастотных звуков.

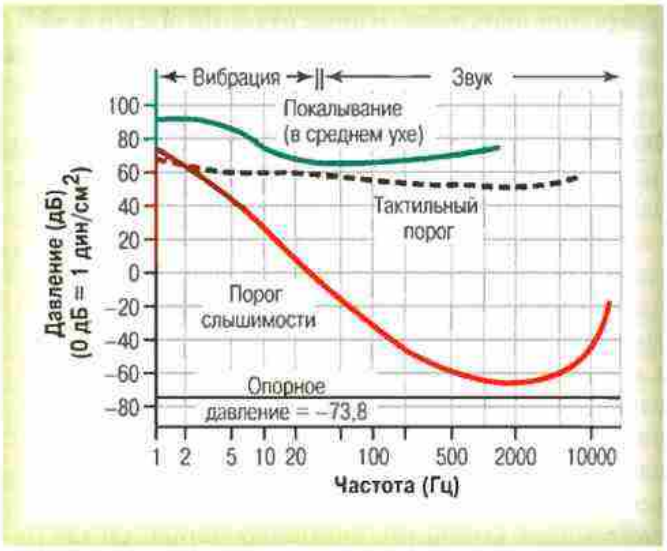


Рис. 52–9

Связь порога слышимости и соматосенсорных ощущений (покалывание и тактильный порог) с уровнем звуковой энергии при каждой частоте звука

Определение громкости

Громкость определяется слуховой системой, по крайней мере, тремя способами.

Во-первых, чем громче звук, тем больше амплитуда вибрации основной мембраны и волосковых клеток, т.е. волосковые клетки возбуждают нервные окончания с большей частотой.

Во-вторых, увеличение амплитуды вибрации ведет к стимуляции все большего числа волосковых клеток на периферии резонирующей части основной мембраны, вызывая *пространственную суммацию* импульсов, т.е. передачу импульса по многим нервным волокнам вместо небольшого их числа.

В-третьих, наружные волосковые клетки не стимулируются значительно до тех пор, пока вибрации основной мембраны не достигают высокой интенсивности, и стимуляция этих клеток, вероятно, информирует нервную систему о том, что звук громкий.

Определение изменений громкости. Закон силы. Человек интерпретирует изменения интенсивности сенсорных стимулов *примерно пропорционально* степенной функции истинной интенсивности (см. главу 46). Для звука субъективное ощущение изменяется примерно пропорционально кубиче-

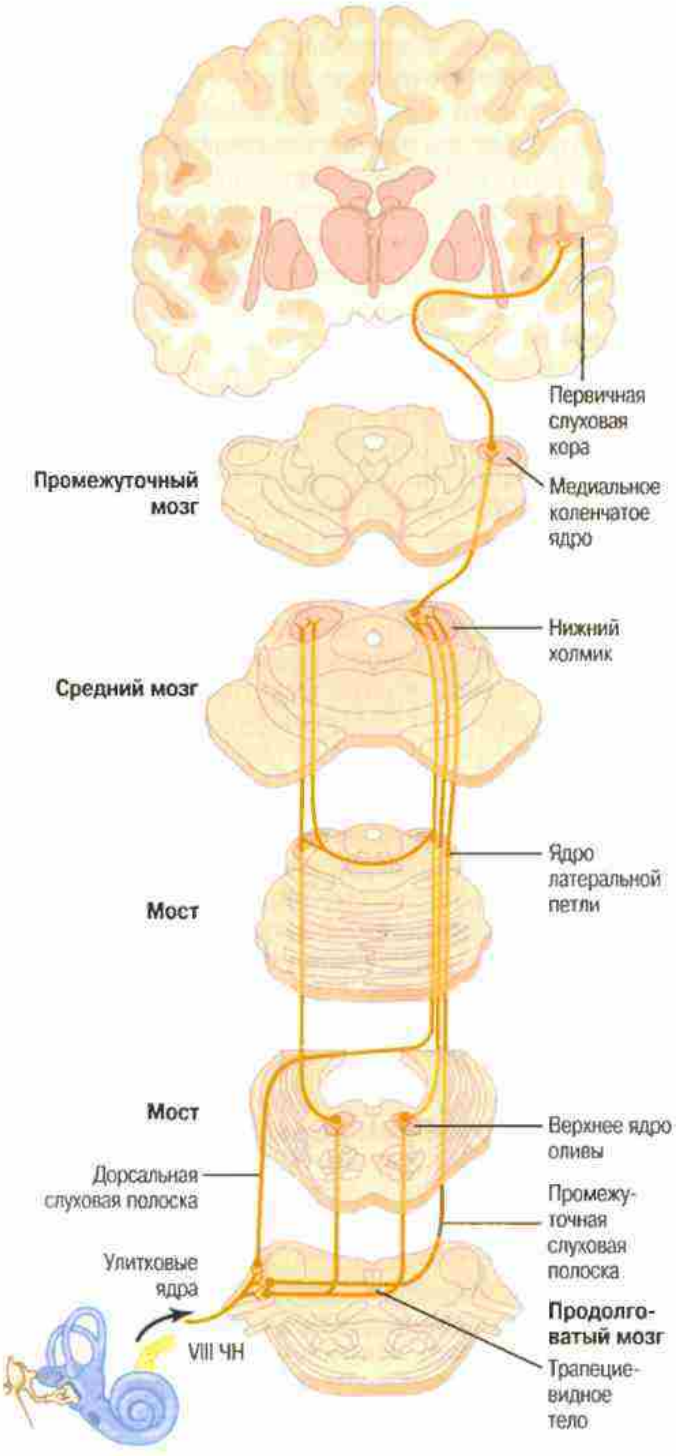


Рис. 52–10

Слуховые нервные пути [Brodal A. The auditory system. In Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1981; с измен.]

скому корню истинной интенсивности звука. Другими словами, ухо может различать интенсивность звука в диапазоне от самого слабого шепота до самого громкого возможного шума, что примерно соответствует увеличению звуковой энергии в *1 трлн раз* или увеличению амплитуды движения основной мембраны в *1 млн раз*. Однако ухо интерпретирует это громадное различие в уровне звука приблизительно как 10000-кратное изменение. Следовательно, шкала интенсивности сильно «сжата» механизмом восприятия звука слуховой системы. Это позволяет человеку интерпретировать различия в интенсивности звука в чрезвычайно широком диапазоне — гораздо более широком, чем было бы возможно без компрессии шкалы интенсивности.

Децибел как единица измерения силы звука. Из-за чрезмерного диапазона изменений интенсивности звука, которые ухо человека может воспринимать и различать, интенсивность звука обычно выражают в логарифмических единицах относительно их истинной интенсивности. 10-кратное увеличение звуковой энергии называют 1 *бел*, а 0,1 бела называют 1 *децибел*. Один децибел означает истинное увеличение звуковой энергии в 1,26 раз.

Другой причиной использования децибельной системы для выражения изменений громкости является то, что в диапазоне интенсивности звука, обычном для общения, уши едва различают *изменение* интенсивности звука, равное 1 дБ.

Порог слышимости при разных частотах. На рис. 52–9 показаны пороги давления, при которых звуки разной частоты едва слышимы ухом. Видно, что звук частотой 3000 Гц может быть слышим, даже если его интенсивность очень низка, а именно: на 70 дБ ниже уровня звукового давления в 1 дин/см^2, что составляет 10^{-6} мкВт/см^2. Наоборот, звук частотой 100 Гц может восприниматься, только если его интенсивность в 10000 раз больше.

Частотный диапазон слышимости. Молодые люди могут слышать звуки в диапазоне частот от 20 до 20000 Гц. Однако на рис. 52–9 мы видим, что звуковой диапазон зависит в большой степени от громкости. Если громкость на 60 дБ ниже уровня звукового давления в 1 дин/см^2, звуковой диапазон составляет 500–5000 Гц; полный диапазон 20–20000 Гц может быть достигнут только при интенсивных звуках. В старости частотный диапазон обычно укорачивается до 50–8000 Гц или меньше, что обсуждается далее в главе.

Центральные слуховые механизмы

Нервные слуховые пути

На рис. 52–10 показаны основные слуховые пути. Видно, что нервные волокна от *спирального ганглия Корти* входят в *дорсальный* и *вентральный улитковые ядра*, расположенные в верхней части продолговатого мозга. Здесь все волокна формируют синапсы, и аксоны нейронов второго порядка в основном переходят на противоположную сторону мозгового ствола, заканчиваясь в *ядре верхней оливы*. Небольшое число волокон второго порядка идет к ядру верхней оливы на той же стороне. От ядра верхней оливы слуховой

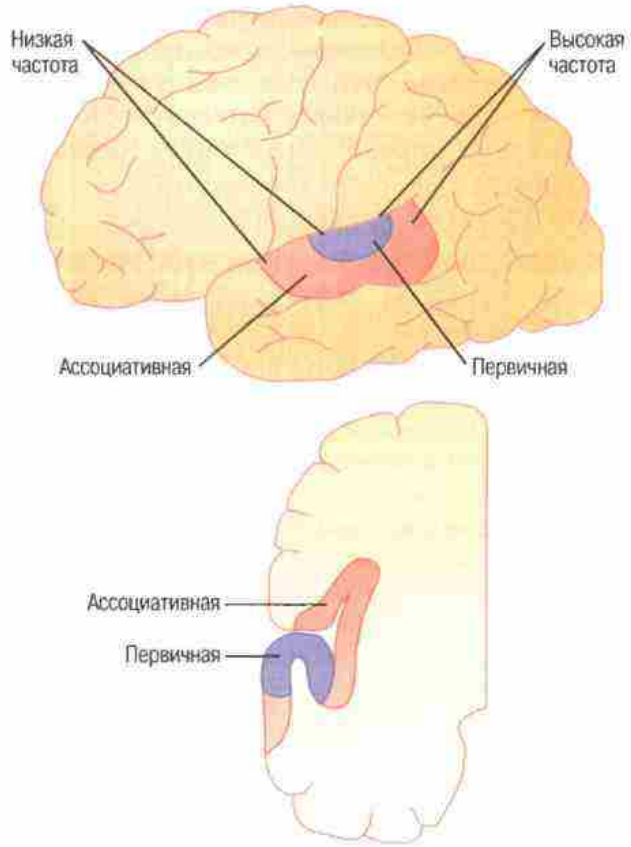


Рис. 52–11

Слуховая кора

путь проходит вверх через *латеральную петлю*. Некоторые волокна заканчиваются в *ядре латеральной петли*, но многие проходят мимо этого ядра и направляются к *нижнему холмику*, где все или почти все слуховые волокна образуют синапсы. Отсюда путь идет к *медиальному коленчатому ядру*, где все волокна также формируют синапсы. Наконец, через *слуховую лучистость* путь проходит к *слуховой коре*, расположенной в основном в верхней извилине височной доли.

Следует отметить несколько важных моментов. Во-первых, сигналы от обоих ушей передаются по путям обеих сторон мозга с преобладанием передачи по путям противоположной стороны. Перекрещивание обоих путей происходит, по крайней мере, на трех уровнях ствола мозга: (1) в трапециевидном теле; (2) в комиссуре между двумя ядрами латеральной петли; (3) в комиссуре, соединяющей два нижних холмика.

Во-вторых, многие коллатеральные волокна от слуховых трактов поступают непосредственно в *ретикулярную активирующую систему ствола мозга*. Эта система проецируется диффузно вверх, в ствол мозга, и вниз, в спинной мозг, и активирует всю нервную систему в ответ на громкие звуки. Другие коллатерали идут к *червю мозжечка*, который также мгновенно активируется при внезапном шуме.

В-третьих, высокая степень тонотопической организации поддерживается в волоконных трактах на всем пути от улитки к коре. Действительно, существуют *три пространственные структуры* распределения разных звуковых частот в улитковых ядрах (*две структуры* в нижних холмиках, *одна точная тонотопическая структура* для отдельных звуковых частот в слуховой коре) и, по крайней мере, *пять других, менее точных структур* в слуховой коре и слуховых ассоциативных областях.

Частота импульсации на разных уровнях слуховых путей. Частота импульсов в одиночных волокнах слухового нерва, входящих в улитковые ядра, может достигать, по крайней мере, 1000 Гц, при этом частота определяется главным образом громкостью звука. При звуковых частотах вплоть до 2000–4000 Гц импульсы слухового нерва часто синхронизированы со звуковыми волнами, но частота импульсов не обязательно совпадает со звуковой частотой.

Импульсация в слуховых трактах мозгового ствола больше не синхронизирована с частотой звука, за исключением звуковых частот ниже 200 Гц. Выше уровня нижних холмиков даже эта синхронизация в основном теряется. Эти данные демонстрируют, что звуковые сигналы не проводятся неизменными прямо из уха к высшим уровням мозга; вместо этого информация от звуковых сигналов начинает извлекаться из потока импульсов уже на таком низком уровне, как улитковые ядра. У нас будет возможность обсудить это позднее при изучении восприятия направления действующего на нас звука.

Слуховая функция коры большого мозга

На рис. 52–11 показана проекционная слуховая зона мозговой коры, которая лежит главным образом *в надвисочной плоскости верхней височной доли*, но также распространяется на *латеральную сторону височной доли*, на большую часть *островковой коры* и даже на латеральную часть *теменной покрышки*.

На рис. 52–11 показаны две отдельные части слуховой коры: *первичная слуховая кора* и *ассоциативная слуховая кора* (называемая также *вторичной слуховой корой*). Первичная слуховая кора непосредственно возбуждается проекциями от медиального коленчатого тела, тогда как ассоциативная слуховая кора возбуждается вторично импульсами из первичной слуховой коры, а также проекциями из таламических ассоциативных зон, прилежащих к медиальному коленчатому телу.

Восприятие частоты звука в первичной слуховой коре. В первичной слуховой коре и ассоциативной слуховой коре обнаружены, по крайней мере, *шесть тонотопических карт*. В каждой из этих

карт высокочастотные звуки возбуждают нейроны у одного конца карты, а низкочастотные звуки — у противоположного конца. В основном, как видно на рис. 52–11, низкочастотные звуки локализуются спереди, а высокочастотные — сзади. Это справедливо не для всех карт. Возникает вопрос: почему слуховая кора имеет так много разных карт? Ответ, вероятно, в том, что каждая из отдельных областей анализирует одно из специфических свойств звука. Например, одна из больших карт в первичной слуховой коре, вероятно, различает сами звуковые частоты и дает человеку физическое ощущение высоты звуков. Другая карта, вероятно, используется для определения направления, откуда исходит звук. Другие области слуховой коры выделяют особые качества, например внезапное начало звуков, или, возможно, особые модуляции, например выделение звуков определенной частоты из шума.

Диапазон частот, на которые реагирует каждый нейрон слуховой коры, гораздо у́же, чем в улитке и релейных ядрах мозгового ствола. Вновь обратившись к рис. 52–6Б, можно видеть, что базальная мембрана улитки стимулируется звуками всех частот, и такое же широкое звуковое представительство обнаруживается в улитковых ядрах. Однако когда возбуждение достигает мозговой коры, большинство звукочувствительных нейронов реагируют лишь на узкий, а не на широкий диапазон частот. Следовательно, где-то по пути механизмы анализа «обостряют» реакцию на частоту. Полагают, что причиной этого обостряющего эффекта является главным образом феномен латерального торможения, который обсуждался в главе 46 в связи с механизмами передачи информации по нервам. Это значит, что стимуляция улитки одной частотой тормозит звуковые частоты с обеих сторон этой первичной частоты; причиной являются коллатеральные волокна, ответвляющиеся от первичного сигнального пути и оказывающие тормозное влияние на прилежащие пути. Важность такого эффекта показана также для усиления особенностей соматосенсорных, зрительных и других типов ощущений.

Многие нейроны слуховой коры, *особенно в ассоциативной слуховой коре*, не просто реагируют на специфические звуковые частоты в ухе. Полагают, что эти нейроны «связывают» разные звуковые частоты друг с другом или звуковую информацию с информацией от других сенсорных областей коры. Действительно, теменная часть ассоциативной слуховой коры частично перекрывает соматосенсорную область II, что, вероятно, обеспечивает возможность ассоциации слуховой информации с соматосенсорной.

Различение звуковых образов слуховой корой. Полное двустороннее удаление слуховой коры у кошки или обезьяны не устраняет восприятия ими звуков и грубой реакции на них. Однако при этом значительно уменьшается, а иногда и совсем исчезает способность животного различать звуки разной высоты и особенно *звуковые образы*. Например, животное, натренированное распознавать комбинацию или последовательность тонов (один после другого в определенном порядке), теряет эту способность после разрушения слуховой коры; более того, животное не может вновь научиться такому типу реакции. Следовательно, слуховая кора особенно важна в различении *тональных* и *последовательных звуковых образов*.

Двустороннее разрушение первичной слуховой коры у человека значительно снижает его слуховую чувствительность. Разрушение одной стороны лишь слегка уменьшает слышимость в противоположном ухе и не ведет к глухоте из-за многочисленных пересекающихся связей между сторонами в нервном слуховом пути. Однако поражается способность человека локализовать источник звука, поскольку для функции локализации требуются сопоставительные сигналы в коре обоих полушарий.

Поражения, при которых страдает ассоциативная слуховая кора, но не первичная слуховая кора, не уменьшают способности человека слышать и дифференцировать звуковые тоны или, по крайней мере, интерпретировать простые звуковые образы. Однако человек часто не способен интерпретировать *значение* слышимого звука. Например, поражение задней части верхней височной извилины, называемой *областью Верникe*, которая является частью ассоциативной слуховой коры, часто сопровождается невозможностью для человека распознавать значение слов, даже если он отлично их слышит и может повторять. Эти функции ассоциативной слуховой коры и ее связь с общими интеллектуальными функциями мозга подробно обсуждаются в главе 57.

Определение направления, откуда приходит звук

Человек определяет горизонтальное направление действующего звука двумя основными способами: (1) по задержке во времени между входом звука в одно ухо и его входом в противоположное ухо; (2) по разнице между интенсивностью звуков в обоих ушах.

Первый механизм лучше всего функционирует при частотах ниже 3000 Гц, а второй механизм — при более высоких частотах, поскольку голова при этих частотах является более мощным звуковым барьером. Механизм задержки времени различает направление гораздо точнее, чем механизм интенсивности, поскольку он не

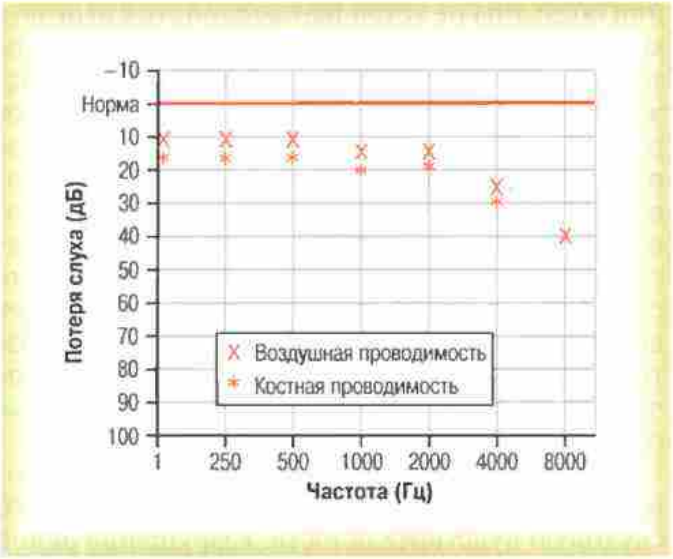


Рис. 52–12

Аудиограмма при нервной глухоте старческого типа

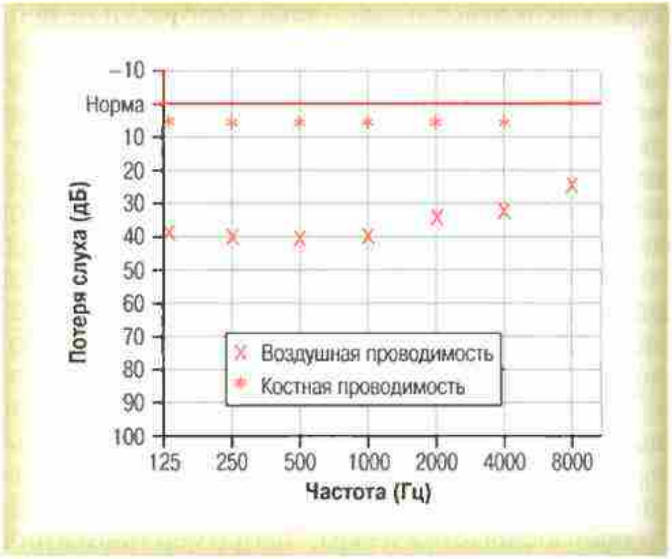


Рис. 52–13

Аудиограмма при глухоте, связанной с нарушением воздушной проводимости в результате склероза среднего уха

зависит от внешних факторов, за исключением точного интервала времени между двумя звуковыми сигналами. Если человек смотрит прямо по направлению источника звука, звук достигает обоих ушей точно в один и тот же момент, но если правое ухо ближе к источнику, чем левое, звуковые сигналы от правого уха входят в мозг раньше звуковых сигналов от левого уха.

Два вышеупомянутых механизма не могут различить: находится ли источник звука впереди или позади человека, а также сверху или снизу. Это различение достигается главным образом с помощью *ушных раковин* обоих ушей. Форма ушной раковины изменяет *количество звука*, входящего в ухо, в зависимости от направления, откуда идет звук. Она делает это путем выделения определенных звуковых частот от разных направлений.

Нервный механизм определения направления звука. Разрушение слуховой коры с обеих сторон мозга и у человека, и у животных вызывает почти полную потерю способности определять направление, откуда приходит звук. Нервный анализ начинается в *ядрах верхней оливы* ствола мозга. Нервные пути на всем протяжении от этих ядер до коры также необходимы для интерпретации сигналов. Полагают, что механизм следующий.

Ядро верхней оливы делится на две части: (1) *медиальное ядро верхней оливы*; (2) *латеральное ядро верхней оливы*. Латеральное ядро участвует в определении направления, откуда исходит звук, вероятно, просто путем сравнения *интенсивности звуков*, достигающих обоих ушей, и посылая соответствующий сигнал к слуховой коре для оценки направления.

Медиальное ядро верхней оливы, однако, имеет специфический механизм для *определения временной задержки между звуковыми сигналами, входящими в оба уха*. Это ядро содержит большое количество нейронов, имеющих два главных дендрита: один, направляющийся вправо, а другой — влево. Звуковой сигнал от правого уха попадает к правому дендриту, а сигнал от левого уха — к левому. Интенсивность возбуждения каждого нейрона очень чувствительна к специфической задержке времени между двумя звуковыми сигналами от двух ушей. Нейроны с одного края ядра максимально реагируют на короткую задержку времени, тогда как нейроны с противоположного края реагируют на длинную временну́ю задержку; нейроны, расположенные между этими областями, реагируют на различные промежуточные варианты временны́х задержек. Таким образом, в медиальном ядре верхней оливы развивается пространственная структура стимуляции нейронов, при этом звуки, приходящие прямо спереди головы, максимально стимулируют один набор нейронов оливы, а звуки, поступающие под разными углами сбоку, стимулируют разные комбинации нейронов на противоположных сторонах. Эта пространственная ориентация сигналов затем передается слуховой коре, где определяется направление звука по положению максимально стимулируемых нейронов. Полагают, что все эти сигналы для определения направления звука передаются через другой путь и возбуждают другой локус в мозговой коре по сравнению с путем проведения и локусом-мишенью для тональных характеристик звука.

Механизм определения направления звука позывает, как анализируется специфическая информация, заключенная в сенсорных сигналах, о мере того, как сигналы проходят через разные ровни нервной активности. В данном случае качество» направления звука отделяется от «качества» звуковых тонов на уровне ядер верхней ливы.

Центробежные сигналы из центральной нервной системы к нижерасположенным слуховым центрам

На каждом уровне слуховой нервной системы от коры до улитки в самом ухе обнаружены ретроградные пути. Конечная часть этого пути представлена в основном волокнами от ядра верхней оливы к звуковоспринимающим волосковым клеткам в органе Корти. Эти ретроградные волокна тормозные: прямая стимуляция дискретных точек в ядре оливы тормозит специфические области органа Корти, уменьшая их звуковую чувствительность на 15–20 дБ. Это позволяет направить внимание человека к звукам особого качества и в то же время пропускать звуки, имеющие другие качественные характеристики. Например, человек слышит отдельный инструмент в симфоническом оркестре.

Нарушения слуха

Типы глухоты

Глухота обычно бывает двух типов: (1) вызванная повреждением улитки или слухового нерва; ее обычно относят к *нервной глухоте*; (2) вызванная повреждением физических структур уха, проводящих звук к улитке; ее обычно называют *кондуктивной глухотой*.

При разрушении улитки или слухового нерва человек становится постоянно глухим. Однако если улитка и нерв интактны, но костная система среднего уха разрушена или анкилозирована (фиксирована на месте в связи с фиброзом или кальцификацией), звуковые волны могут все же достигать улитки посредством костного проведения от звукового генератора, прикрепленного на черепе над ухом.

Аудиометр. Для определения природы нарушения слуха используют аудиометр. Простой наушник соединяют с электронным генератором, способным издавать чистые тоны в диапазоне от низких до высоких частот. Аппарат калибруется так, что звук нулевого уровня интенсивности для каждой частоты является громкостью, едва слышимой нормальным ухом (порог слышимости для нормального уха). Калиброванный регулятор объема может увеличивать громкость выше нулевого уровня. Если громкость должна быть увеличена на 30 дБ выше нормы, чтобы услышать звук, говорят, что у человека *потеря слуха* 30 дБ на данную частоту.

При осуществлении проверки слуха с помощью аудиометра тестируют примерно 8–10 частот, включающих звуковой спектр, и потерю слуха определяют для каждой из них. Затем вычерчивают так называемую *аудиограмму* (рис. 52–12 и 52–13), выявляющую потерю слуха на каждой из частот слухового спектра. Аудиометр также снабжен наушником для тестирования воздушной проводимости уха и оборудован механическим вибратором для тестирования костной проводимости от сосцевидного отростка черепа к улитке.

Аудиограмма при нервной глухоте. При нервной глухоте, которая бывает при поражении улитки, слухового нерва или контуров центральной нервной системы, связанных с ухом, у человека снижается или полностью теряется способность слышать звук как в условиях воздушной, так и костной проводимости. Аудиограмма, отражающая частичную нервную глухоту, показана на рис. 52–12, где глухота в основном касается высокочастотного звука. Такую глухоту может вызвать поражение основания улитки. Некоторая степень глухоты такого типа встречается почти у всех пожилых людей.

Из других типов нервной глухоты часто встречают следующие: (1) глухоту на низкочастотные звуки, вызываемую чрезмерным и длительным воздействием очень громких звуков (выступление рок-группы или шум реактивного двигателя самолета), поскольку низкочастотные звуки обычно громче и обладают большим повреждающим воздействием на орган Корти; (2) глухоту на все частоты, связанную с лекарственной чувствительностью органа Корти, в особенности чувствительностью к некоторым антибиотикам, например стрептомицину, канамицину и хлорамфениколу.

Аудиограмма при кондуктивной глухоте, связанной со средним ухом. Обычно этот тип глухоты связан с фиброзом в среднем ухе вследствие повторной инфекции или в результате наследственной болезни, называемой *отосклерозом*. В любом случае звуковые волны не могут легко передаваться через косточки от барабанной перепонки к овальному окну.

На рис. 52–13 показана аудиограмма человека с глухотой, связанной с нарушением воздушного проведения в результате поражения среднего уха. В этом случае костная проводимость практически нормальная, но проведение через косточковую систему резко снижено для всех частот, особенно низких. В некоторых случаях кондуктивной глухоты основание стремечка анкилозируется, т.е. сращивается с краями овального окна в связи с костным разрастанием стремечка.

В этом случае человек становится полностью глухим для косточкового проведения, но можно восстановить слух почти до нормы путем хирургического удаления стремечка и замены его миниатюрным тефлоновым или металлическим протезом, который проводит звук от наковальни к овальному окну.

Литература

Brugge J. Central Auditory Processing and Neural Modeling. New York: Plenum Press, 1998.

Eatock R.A. Auditory physiology: listening with K^+ channels. Curr Biol 13:R767, 2003.

Fettiplace R., Ricci A.J. Adaptation in auditory hair cells. Curr Opin Neurobiol 13:446, 2003.

Frolenkov G.I., Belyantseva I.A., Friedman T.B., Griffith A.J. Genetic insights into the morphogenesis of inner ear hair cells. Nat Rev Genet 5:489, 2004.

Geisler C.D. From Sound to Synapse: Physiology of the Mammalian Ear. New York: Oxford University Press, 1998.

Gillespie P.G., Cyr J.L. Myosin-1c, the hair cell's adaptation motor. Annu Rev Physiol 66:521, 2004.

Griffiths T.D., Warren J.D., Scott S.K. et al. Cortical processing of complex sound: a way forward? Trends Neurosci 27:181, 2004.

Grothe B. New roles for synaptic inhibition in sound localization. Nat Rev Neurosci 4:540, 2003.

Joris P.X., Schreiner C.E., Rees A. Neural processing of amplitude-modulated sounds. Physiol Rev 84:541, 2004.

McDermott B.M. Jr., Lopez–Schier H. Inner ear: Ca^{2+} you feel the noise? Curr Biol 14:R231, 2004.

Minor L.B., Schessel D.A., Carey J.P. Meniere's disease. Curr Opin Neurol 17:9, 2004.

Rauschecker J.P., Shannon R.V. Sending sound to the brain. Science 295:1025, 2002.

Read H.L., Winer J.A., Schreiner C.E. Functional architecture of auditory cortex. Curr Opin Neurobiol 12:433, 2002.

Robles L., Ruggero M.A. Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev 81:1305, 2001.

Santos-Sacchi J. New tunes from Corti's organ: the outer hair cell boogie rules. Curr Opin Neurobiol 13:459, 2003.

Schreiner C.E., Read H.L., Sutter M.L. Modular organization of frequency integration in primary auditory cortex. Annu Rev Neurosci 23:501, 2000.

Scott S.K., Johnsrude I.S. The neuroanatomical and functional organization of speech perception. Trends Neurosci 26:100, 2003.

Semple M.N., Scott B.H. Cortical mechanisms in hearing. Curr Opin Neurobiol 13:167, 2003.

Suga N., Ma X. Multiparametric corticofugal modulation and plasticity in the auditory system. Nat Rev Neurosci 4:783, 2003.

Syka J. Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. Physiol Rev 82:601, 2002.

Trainor L.J., Shahin A., Roberts L.E. Effects of musical training on the auditory cortex in children. Ann N Y Acad Sci 999:506, 2003.

Weinberger N.M. Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. Nat Rev Neurosci 5:279, 2004.

Химические чувства: вкус и обоняние

Чувства вкуса и обоняния позволяют нам отличать нежелательную для приема и даже смертельно опасную пищу от вкусной и питательной. Запах позволяет животным распознавать близость других животных или даже определенных животных среди множества других. Наконец, оба чувства тесно связаны с примитивными эмоциональными и поведенческими функциями нашей нервной системы.

Чувство вкуса

Вкус является в основном функцией *вкусовых сосочков* полости рта, но каждый из своего жизненного опыта знает, что большой вклад во вкусовые ощущения вносит также запах. Кроме того, текстура пищи, ощущаемая с помощью тактильных рецепторов полости рта, наличие в пище веществ, стимулирующих болевые окончания, например перца, значительно изменяют вкусовое восприятие. Важность вкуса заключается в том, что он позволяет человеку выбирать пищу в соответствии с желаниями, а часто в связи с метаболическими потребностями тканей тела в отношении определенных веществ.

Первичные вкусовые ощущения

Не все специфические химические вещества, возбуждающие разные вкусовые рецепторы, известны. Психофизиологические и нейрофизиологические исследования выявили, по крайней мере, 13 возможных или вероятных химических рецепторов во вкусовых клетках. Среди них 2 натриевых рецептора, 2 калиевых, 1 хлорный, 1 аденозиновый, 1 инозиновый, 2 рецептора для сладкого, 2 рецептора для горького, 1 глутаматный рецептор и 1 рецептор для ионов водорода.

Для практического анализа вкуса потенциальные возможности перечисленных рецепторов группируются в пять основных категорий, называемых *первичными вкусовыми ощущениями*: *кислое*, *соленое*, *сладкое*, *горькое* и *умами*.

Человек может ощущать сотни разных вкусов. Предполагают, что все они являются комбинациями первичных вкусовых ощущений так же, как все цвета, которые мы видим, представляют комбинации трех первичных цветов (см. главу 50).

Кислый вкус. Кислый вкус вызывается кислотами, т.е. связан с концентрацией ионов водорода, и интенсивность этого вкусового ощущения примерно пропорциональна *логарифму концентрации ионов водорода*. Это значит, чем больше кислоты в пище, тем сильнее ощущение кислого.

Соленый вкус. Соленый вкус связан с ионизированными солями, главным образом с концентрацией ионов Na^+. Качество вкуса варьирует от одной соли к другой, поскольку некоторые соли кроме солености вызывают и другие вкусовые ощущения. За чувство соленого отвеча-

Табл. 53–1

Относительные вкусовые индексы разных веществ[1]

Кислые вещества	Индекс	Горькие вещества	Индекс	Сладкие вещества	Индекс	Соленые вещества	Индекс
Соляная кислота	1	Хинин	1	Сахароза	1	NaCl	1
Муравьиная кислота	1,1	Бруцин	11	1-пропокси-2-амино-4-нитробензол	5000	NaF	2
Хлоруксусная кислота	0,9	Стрихнин	3,1	Сахарин	675	$CaCl_2$	1
Ацетоуксусная кислота	0,85	Никотин	1,3	Хлороформ	40	NaBr	0,4
Молочная кислота	0,85	Фенилтиомочевина	0,9	Фруктоза	1,7	NaI	0,35
Винная кислота	0,7	Кофеин	0,4	Аланин	1,3	LiCl	0,4
Яблочная кислота	0,6	Вератрин	0,2	Глюкоза	0,8	NH_4Cl	2,5
Виннокислый калий	0,58	Пилокарпин	0,16	Мальтоза	0,45	KCl	0,6
Уксусная кислота	0,55	Атропин	0,13	Галактоза	0,32		
Лимонная кислота	0,46	Кокаин	0,02	Лактоза	0,3		
Угольная кислота	0,06	Морфин	0,02				

[1] Pfaffman C. Handbook of Physiology. Sec I, Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1959, p. 507.

ют в основном катионы солей, особенно ионы Na^+, но анионы тоже вносят свой вклад, хотя и в меньшей степени.

Сладкий вкус. Сладкий вкус не связан с каким-либо одним классом химических веществ. К веществам, вызывающим этот вкус, относят сахара, гликоли, спирты, альдегиды, кетоны, амиды, сложные эфиры, некоторые аминокислоты, некоторые небольшие белки, сульфоновые кислоты, галогенированные кислоты и неорганические соли свинца и бериллия. Обратите внимание, что большинство веществ, вызывающих сладкий вкус, являются органическими веществами. Особенно интересно, что небольшое изменение химической структуры, например добавление простого радикала, может часто изменять вкус вещества от сладкого к горькому.

Горький вкус. Как и для сладкого вкуса, нет единственного химического вещества, вызывающего горький вкус. И снова почти все вещества горького вкуса являются органическими веществами. Наиболее вероятно, что ощущения горького вкуса вызывают два особых класса веществ: (1) длинноцепочечные органические вещества, содержащие азот; (2) алкалоиды. Алкалоиды содержатся во многих лекарствах, используемых в медицине, например в хинине, кофеине, стрихнине и никотине.

Некоторые вещества, сначала сладкие на вкус, имеют горькое послевкусие. Это особенно справедливо, например, для сахарина, что делает это вещество неприятным для некоторых людей.

Горький вкус высокой интенсивности обычно заставляет человека или животное отказываться от пищи. Это, несомненно, важная функция горького вкуса, поскольку многие смертельно опасные токсины, обнаруживаемые в ядовитых растениях, являются алкалоидами, и практически все они интенсивно горького вкуса, что обычно ведет к отказу от содержащей их пищи.

Вкус юмами. *Юмами* — японское слово (означающее «очень вкусный»), указывающее на приятное вкусовое ощущение, которое качественно отличается от кислого, соленого, сладкого или горького. Юмами — основной вкус пищи, содержащей L-глутамат, например экстракты мяса и выдержанный сыр, и некоторые физиологи считают его отдельной, пятой категорией первичных вкусовых стимулов.

Вкусовой рецептор для L-глутамата, возможно, связан с одним из глутаматных рецепторов, экспрессируемых в нервных синапсах мозга. Однако точные молекулярные механизмы, ответственные за вкус юмами, еще не ясны.

Вкусовой порог

Порог стимуляции для кислого вкуса соляной кислотой в среднем равен 0,0009 N; для стимуляции соленого вкуса NaCl — 0,01 M; для сладкого вкуса сахаром — 0,01 M; для горького вкуса хинином — 0,000008 M. Отметьте, насколько выше чувствительность к горькому вкусу по сравнению с другими, что не удивительно, учитывая важную защитную функцию этого вкуса против многих опасных токсинов в пище.

В табл. 53–1 представлены относительные вкусовые индексы (эквиваленты вкусовых порогов) разных веществ. В этой таблице интенсивности четырех первичных ощущений соотносятся, соответственно, с интенсивностью вкуса соляной кислоты, хинина, сахарозы и хлорида натрия, каждому из которых произвольно присвоен вкусовой индекс 1.

Вкусовая «слепота». Некоторые люди не чувствуют вкуса определенных веществ, особенно различных типов соединений тиомочевины. Для демонстрации вкусовой «слепоты» психологи часто используют *фенилтиокарбамид*, вкус которого не чувствуют примерно 15–30% людей; точный процент зависит от метода тестирования и концентрации вещества.

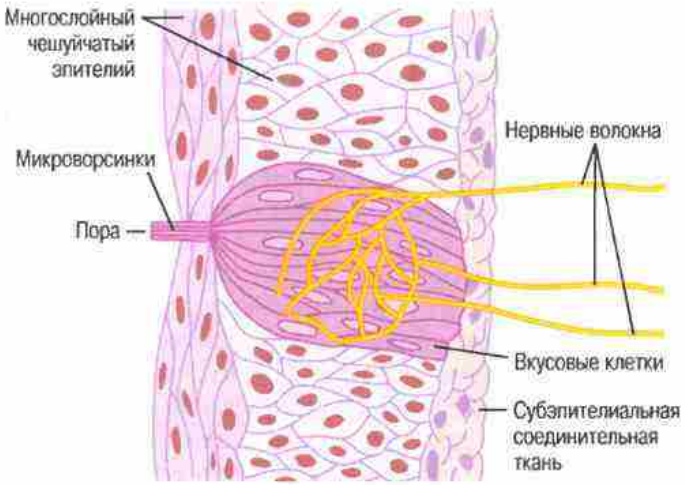


Рис. 53–1

Вкусовая почка

Вкусовая почка языка и ее функция

На рис. 53–1 показана вкусовая почка, диаметр которой — около 1/30 мм, а длина — около 1/16 мм. Вкусовая почка состоит примерно из 50 модифицированных эпителиальных клеток, одни из которых называют *поддерживающими клетками*, а другие — *вкусовыми клетками*. Вкусовые клетки постоянно заменяются путем митотического деления поддерживающих эпителиальных клеток, поэтому одна часть вкусовых клеток является молодыми, а другая — зрелыми клетками. Последние располагаются ближе к центру почки, вскоре разрушаются и исчезают. Длительность жизни каждой вкусовой клетки у животных составляет примерно 10 сут, но для человека этот срок неизвестен.

Наружные кончики вкусовых клеток окружают миниатюрную *вкусовую пору* (рис. 53–1). От кончика каждой вкусовой клетки внутрь поры выступают несколько *микроворсинок*, или *вкусовых волосков*, достигающих полости рта. Эти микроворсинки создают рецепторную поверхность для восприятия вкуса.

Тела вкусовых клеток оплетены разветвленной сетью терминалей *волокон вкусового нерва*, которые стимулируются вкусовыми рецепторными клетками. Некоторые из этих волокон проникают в складки мембран вкусовых клеток. Под клеточной мембраной вблизи волокон содержится много везикул. Полагают, что эти везикулы содержат медиатор, который высвобождается через клеточную мембрану, возбуждая окончания нервных волокон в ответ на вкусовое раздражение.

Локализация вкусовых почек. Вкусовые почки обнаруживают на трех типах сосочков языка: (1) большое число вкусовых почек расположено на стенках желобков, окружающих желобовидные сосочки, формирующие V-образную линию на поверхности задней части языка; (2) умеренное количество вкусовых почек имеется на грибовидных сосочках, расположенных по плоской передней поверхности языка; (3) небольшое количество почек содержится на листовидных сосочках, локализованных в складках вдоль боковых поверхностей языка. Дополнительные вкусовые почки локализуются в основании миндалин, надгортаннике и даже в проксимальной части пищевода. Количество вкусовых почек у взрослых составляет 3000–10000, а у детей — немного больше. После 45 лет многие вкусовые почки дегенерируют, что является причиной уменьшения остроты вкусовых ощущений у пожилых людей.

Специфичность вкусовых почек для первичного вкусового стимула. Микроэлектродные исследования показывают, что *каждая вкусовая почка обычно реагирует главным образом на один из пяти первичных вкусовых стимулов при условии низкой концентрации вкусовых веществ.* Но при высокой их концентрации большинство почек могут возбуждаться двумя или более первичными вкусовыми стимулами, а также некоторыми другими вкусовыми раздражителями, которые не соответствуют первичным категориям.

Механизм стимуляции вкусовых почек

Рецепторный потенциал. Мембрана вкусовых клеток, как и большинства других сенсорных рецепторных клеток, с внутренней стороны заряжена отрицательно по отношению к наружной поверхности. Действие вкусового вещества на вкусовые волоски вызывает частичную потерю этого отрицательного потенциала, т.е. вкусовая клетка *деполяризуется.* В большинстве случаев уменьшение потенциала в широком диапазоне примерно пропорционально логарифму концентрации стимулирующего вещества. Это *изменение электрического потенциала* вкусовой клетки называют ее *рецепторным потенциалом.*

В основе механизма развития рецепторного потенциала при взаимодействии большинства стимулирующих веществ с вкусовыми ворсинками лежит связывание вкусового вещества с белковым рецептором на наружной поверхности вкусовой рецепторной клетки вблизи мембраны ворсинки или непосредственно в ней. Это, в свою очередь, открывает ионные каналы, через которые положительно заряженные ионы Na^+ или H^+ входят в клетку, деполяризуя ее. Затем вкусовое вещество постепенно смывается с поверхности вкусовых ворсинок слюной, что удаляет стимул.

Тип рецепторного белка каждого вкусового волоска определяет тип ощущаемого вкуса. Для ионов Na^+ и H^+, вызывающих, соответственно, ощущения соленого и кислого, рецепторный потенциал открывает специфические ионные каналы в апикальных мембранах вкусовых клеток, активируя рецепторы. Однако для вку-

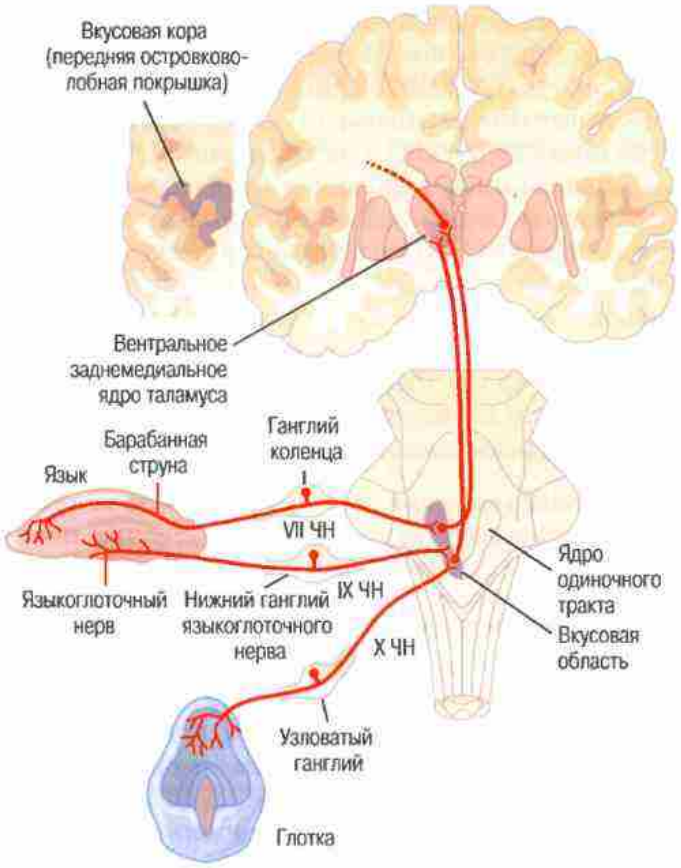


Рис. 53–2

Передача вкусовых сигналов в центральную нервную систему

совых ощущений сладкого и горького части рецепторных белковых молекул, выступающие через апикальные мембраны, активируют особые вещества внутри вкусовых клеток, называемые *вторичными посредниками*. Эти вещества вызывают внутриклеточные химические изменения, инициирующие вкусовые сигналы.

Генерация нервных импульсов вкусовой почкой. В первый момент действия вкусового стимула в нервных волокнах, идущих от вкусовой почки, появляется мощный разряд, достигающий максимума в течение небольшой доли секунды, но затем происходит адаптация в течение следующих нескольких секунд до более низкого, постоянного уровня, который поддерживается в течение всего времени действия стимула. Таким образом, по вкусовому нерву передается мощный кратковременный разряд, а затем более слабый постоянный разряд до тех пор, пока вкусовой стимул действует на вкусовую почку.

Передача вкусовых сигналов в центральную нервную систему

На рис. 53–2 показаны нервные пути передачи вкусовых сигналов от языка и области глотки в центральную нервную систему. Вкусовые импульсы от передних двух третей языка идут сначала по *языкоглоточному нерву*, затем через *барабанную струну* входят в лицевой нерв и в итоге через *одиночный тракт* — в ствол мозга. Вкусовые ощущения от желобовидных сосочков на задней поверхности языка и от других задних регионов полости рта и глотки передаются через *языкоглоточный нерв* также в *одиночный тракт*, но в его задний отдел. Наконец, небольшая часть вкусовых сигналов передается в *одиночный тракт* от основания языка и других частей глоточной области по *блуждающему нерву*.

Все вкусовые волокна образуют синапсы в *ядрах одиночного тракта* задней части ствола мозга. Эти ядра посылают аксоны нейронов второго порядка в небольшую область *вентрального заднемедиального ядра таламуса*, расположенного слегка медиальнее той области таламуса, где оканчиваются волокна от лицевых отделов системы задних столбов/медиальной петли. Из таламуса по аксонам нейронов третьего порядка импульсы проводятся к *нижнему концу постцентральной извилины теменной коры большого мозга*, где она загибается глубоко в *сильвиеву борозду* и в прилежащую *покрышечную область островка*. Вся эта область лежит несколько латеральнее, вентральнее и ростральнее корковой соматосенсорной области I, куда поступают тактильные сигналы от языка. Из этого изложения вкусовых путей ясно, что они тесно связаны с соматосенсорными путями от языка.

Интеграция вкусовых рефлексов в стволе мозга. От одиночного тракта многие вкусовые сигналы передаются в пределах ствола мозга непосредственно к *верхнему* и *нижнему слюноотделительным ядрам*, а отсюда поступают к подчелюстным, подъязычным и околоушным железам, регулируя секрецию слюны во время приема и переваривания пищи.

Вкусовая адаптация. Каждый знает, что вкусовые ощущения быстро адаптируются, часто почти полностью в течение примерно 1 мин при непрерывной стимуляции. Однако, согласно данным электрофизиологических исследований вкусовых нервных волокон, на долю самих вкусовых почек обычно приходится не более половины этой адаптации. Следовательно, высокая степень адаптации вкусовых ощущений почти полностью происходит в центральной нервной системе, хотя механизм и место ее развития неизвестны. Во всяком случае, этот механизм отличается от большинства других сенсорных систем, которые адаптируются почти полностью на уровне рецепторов.

Вкусовые предпочтения и регуляция питания

Вкусовое предпочтение означает, что животное выбирает преимущественно пищу определен-

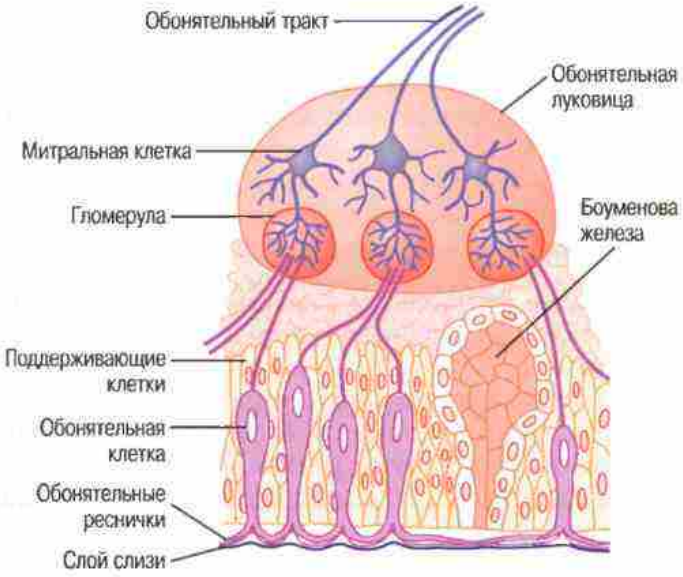


Рис. 53–3

Организация обонятельной мембраны и обонятельной луковицы и их связи с обонятельным трактом

ного вида, а не другую и автоматически использует это для регуляции качества потребляемой им пищи. Более того, вкусовые предпочтения часто изменяются в соответствии с потребностью организма в некоторых особых веществах.

Следующие эксперименты демонстрируют способность животных выбирать пищу в соответствии с потребностью организма. Во-первых, после удаления надпочечников животные, страдающие от *солевого истощения*, автоматически предпочитают пить не чистую воду, а воду с высокой концентрацией хлорида натрия, и этого часто достаточно для обеспечения потребности организма и предупреждения гибели от солевого истощения. Во-вторых, при введении больших доз инсулина у животных резко снижается концентрация глюкозы в крови, и они автоматически выбирают самую сладкую пищу среди многих предъявленных для выбора пищевых средств. В-третьих, при резком снижении концентрации кальция в крови после удаления паращитовидных желез животные автоматически выбирают для питья воду с высокой концентрацией хлорида кальция.

Тот же феномен наблюдается в повседневной жизни. Например, известно, что в пустынях возможность полизать соль привлекает животных отовсюду. Человек тоже отвергает любую пищу, которая вызывает неприятные ощущения, что во многих случаях защищает наш организм от опасных для здоровья веществ.

Механизм феномена вкусового предпочтения почти наверняка локализован в центральной нервной системе, а не в самих вкусовых рецепторах, хотя известно, что чувствительность рецепторов часто повышается в пользу необходимых пищевых веществ. То, что вкусовое предпочтение является в основном феноменом центральной нервной системы, подтверждается тем фактом, что главную роль в определении вкусовых предпочтений играют приятные и неприятные вкусовые ощущения, с которыми человек встречался в течение жизни. Например, если после приема особой пищи человеку стало плохо, у него в дальнейшем развивается отрицательное вкусовое предпочтение или *отвращение к этому вкусу* (*вкусовая аверсия*); тот же эффект можно продемонстрировать на животных.

Обоняние

Обоняние — самое непонятное из наших чувств. Отчасти это связано с тем, что обоняние — субъективное чувство, которое трудно изучать у животных. Кроме того, обоняние у человека развито гораздо хуже, чем у животных.

Обонятельная мембрана

Обонятельная мембрана, гистология которой показана на рис. 53–3, лежит в верхней части каждой ноздри. С медиальной стороны обонятельная мембрана имеет вид направленных вниз складок, расположенных вдоль поверхности верхней части перегородки. Латерально ее складки покрывают верхнюю носовую раковину и небольшую часть верхней поверхности средней носовой раковины. Площадь поверхности обонятельной мембраны в каждой ноздре составляет примерно 2,4 $см^2$.

Обонятельные клетки. Рецепторными клетками для восприятия запаха являются *обонятельные клетки* (см. рис. 53–3), представляющие собой истинные биполярные нервные клетки, источником которых является центральная нервная система. В обонятельном эпителии имеются примерно 100 млн клеток, рассеянных среди *поддерживающих клеток*, как показано на рис. 53–3. Со стороны слизистой окончание дендрита обонятельной клетки формирует расширение (узелок), из которого в слизь, выстилающую внутреннюю поверхность носовой полости, выступают 4–25 *обонятельных ресничек* (называемых также обонятельными волосками), диаметр отдельной реснички равен 0,3 мкм, а длина — до 200 мкм. Обонятельные реснички формируют в слизи плотную сеть, и именно они реагируют на запахи в воздухе и стимулируют обонятельные клетки, как обсуждается далее. Среди обонятельных клеток расположено много небольших *боуменовых желез*, секретирующих слизь на поверхность обонятельной мембраны.

Стимуляция обонятельных клеток

Механизм возбуждения обонятельных клеток. Непосредственным участком обонятельной клетки, реа-

гирующим на пахучие химические вещества, являются *обонятельные реснички*. При контакте с поверхностью обонятельной мембраны пахучее вещество (*одорант*) сначала диффундирует в слизь, покрывающую реснички. Затем оно связывается с *рецепторными белками* в мембране каждой реснички. Каждый рецепторный белок представляет собой длинную молекулу, которая 7 раз проходит через мембрану, формируя петли, выступающие внутрь и наружу. Одорант связывается с выступающими наружу петлями рецепторного белка. С внутренней стороны мембраны рецепторный белок связан с так называемым G-белком, состоящим из трех субъединиц. При стимуляции рецепторного белка *альфа*-субъединица освобождается от G-белка и непосредственно активирует *аденилилциклазу*, прикрепленную к внутренней стороне мембраны реснички вблизи тела рецепторной клетки. Активированная циклаза, в свою очередь, превращает много молекул внутриклеточного *аденозинтрифосфата* в циклический *аденозинмонофосфат*. В итоге цАМФ активирует другой рядом расположенный белок — *управляемый натриевый канал*, ворота которого открываются, и большое число ионов Na^+ втекает через мембрану в цитоплазму рецепторной клетки. Это сдвигает мембранный потенциал в положительную сторону, что ведет к возбуждению обонятельного нейрона и проведению потенциалов действия в центральную нервную систему по *обонятельному нерву*.

Важность этого механизма для активации обонятельных нервов состоит в том, что он значительно усиливает возбуждающее действие даже самого слабого пахучего вещества. Это происходит в результате следующей последовательности событий: (1) активация рецепторного белка пахучим веществом активирует G-белок; (2) он, в свою очередь, активирует множество молекул аденилилциклазы в мембране обонятельной клетки; (3) это ведет к образованию во много раз большего количества молекул цАМФ; (4) наконец, цАМФ открывает во много раз большее число натриевых ионных каналов. Следовательно, даже минимальные концентрации специфического одоранта запускают каскадную реакцию, в результате которой открывается чрезвычайно большое количество натриевых каналов. Этим объясняется очень высокая чувствительность обонятельных нейронов даже к малейшему количеству пахучего вещества.

Кроме основного химического механизма, с помощью которого стимулируются обонятельные клетки, на степень стимуляции влияют несколько физических факторов. Во-первых, можно ощутить запах только летучих веществ, которые попадают в ноздри при вдохе. Во-вторых, чтобы стимулирующее вещество могло пройти через слизь к обонятельным клеткам, оно должно хотя бы немного растворяться в воде. В-третьих, полезно, чтобы вещество было хотя бы немного растворимо в жирах, вероятно, потому, что липидные составляющие самих ресничек являются слабым барьером для нерастворимых в жирах одорантов.

Мембранные потенциалы и потенциалы действия обонятельных клеток. По данным микроэлектродных исследований, мембранный потенциал покоя обонятельной клетки в среднем равен −55 мВ. При таком уровне потенциала большинство клеток постоянно генерируют редкие потенциалы действия с частотой от 1 импульса каждые 20 сек до 2–3 имп/сек.

Большинство одорантов вызывают *деполяризацию* мембраны обонятельной клетки, снижая отрицательный потенциал в клетке от нормального уровня −55 мВ до −30 мВ или менее, т.е. изменяя вольтаж в положительном направлении. В связи с этим количество потенциалов действия возрастает до 20–30 имп/сек, что является высокой частотой для очень тонких волокон обонятельных нервов.

В широком диапазоне частота импульсации обонятельных нервов изменяется примерно пропорционально логарифму силы стимула, что свидетельствует о подчинении обонятельных рецепторов общим принципам трансдукции, характерным для других сенсорных рецепторов.

Адаптация. Примерно на 50% обонятельные рецепторы адаптируются в течение первой секунды после начала стимуляции, далее они адаптируются очень незначительно и очень медленно. Однако всем известно из жизненного опыта, что после попадания в сильно пахнущую среду ощущение запаха исчезает практически полностью в течение примерно 1 мин. Поскольку эта психологическая адаптация значительно сильнее, чем степень адаптации самих рецепторов, почти наверняка большая часть дополнительной адаптации происходит в центральной нервной системе. Вероятно, это справедливо также для адаптации вкусовых ощущений.

Предполагаемый нервный механизм адаптации следующий. Большое число центробежных нервных волокон направляются от обонятельных регионов мозга назад вдоль обонятельного тракта и заканчиваются на особых тормозных клетках обонятельной луковицы, называемых *гранулярными клетками*. Предполагают, что после начала действия обонятельного стимула в центральной нервной системе по механизму обратной связи быстро развивается мощное торможение, подавляющее передачу обонятельных сигналов через обонятельную луковицу.

Поиск первичных обонятельных ощущений

В прошлом большинство физиологов были уверены, что многообразие обонятельных ощущений обеспечивается небольшим числом довольно обособленных первичных ощущений так же, как зрение и вкус обеспечиваются лишь несколькими специфичными первичными ощущениями. Далее приведена одна из классификаций первичных запахов, основанная на данных физиологических исследований.

1. Камфорный.
2. Мускусный.
3. Цветочный.
4. Мятный.
5. Эфирный.
6. Едкий (острый).
7. Гнилостный.

Несомненно, этот перечень не представляет истинных первичных ощущений запаха. В последние годы многочисленные данные, включая данные специфических исследований генов, кодирующих рецепторные белки, позволяют предположить существование, по крайней мере, 100 первичных ощущений запаха, что является явным контрастом по отношению к трем первичным ощущениям цвета, воспринимаемым глазами, и четырем или пяти первичным ощущениям вкуса, воспринимаемым языком. Наличие многих первичных обонятельных ощущений подтверждается также тем фактом, что обнаружены люди с обонятельной «слепотой» в отношении определенных веществ; такая избирательная обонятельная «слепота» идентифицирована в отношении более 50 различных веществ. Предполагается, что обонятельная «слепота» на каждое вещество связана с потерей соответствующего рецепторного белка для этого вещества в обонятельных клетках.

Эмоциональная природа запаха. Запах даже в большей степени, чем вкус, имеет эмоциональный компонент влияния на организм, вызывая ощущение *приятного* или *неприятного*, поэтому запах даже в большей степени, чем вкус, важен для выбора пищи. Действительно, у человека, однажды съевшего неподходящую пищу, часто запах этой пищи вызывает тошноту при повторной встрече с ней. Наоборот, запах хороших духов может дать выход буре положительных человеческих эмоций. Известно также, что у некоторых животных запах является главным возбудителем половой мотивации.

Порог обоняния. Одной из основных характеристик обоняния является минимальное количество стимулирующего агента в воздухе, вызывающее ощущение его запаха. Например, запах *метилмеркаптана* ощущается при его концентрации, составляющей всего 25×10^{-12} г в каждом миллилитре воздуха. Из-за такого низкого порога ощущения это вещество подмешивают к естественному газу, наделяя его запахом, который можно почувствовать даже при незначительной утечке газа из газовой трубы.

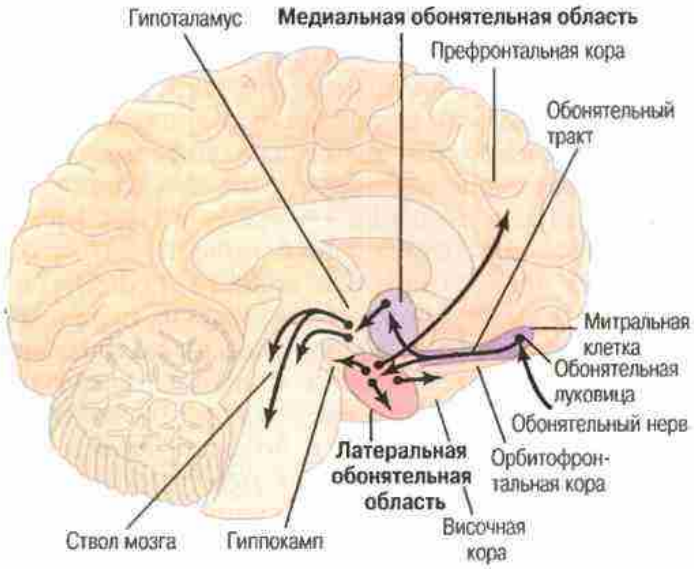


Рис. 53–4

Нервные связи обонятельной системы

Градации интенсивности запаха. Хотя пороговые концентрации веществ, имеющих запах, чрезвычайно малы, для многих (если не для большинства) одорантов концентрации, лишь в 10–50 раз превышающие порог, вызывают максимально интенсивный запах. Это контрастирует с большинством других сенсорных систем тела, у которых диапазоны различения интенсивности очень велики, например 500 тыс : 1 для глаз и 1 трлн : 1 для ушей. Это различие, возможно, объясняется тем фактом, что задачей обоняния является определение наличия или отсутствия пахучего вещества, а не количественная оценка интенсивности его запаха.

Передача обонятельных сигналов в центральную нервную систему

Обонятельные структуры мозга являются одними из первых мозговых структур, появившимися в процессе эволюции у примитивных животных, и многие из остальных частей мозга развились вокруг этих первичных обонятельных структур. Фактически часть мозга, которая первично обеспечивала обоняние, впоследствии эволюционировала в базальные мозговые структуры, контролирующие эмоции и другие аспекты человеческого поведения и называемые *лимбической системой* (см. главу 58).

Передача обонятельных сигналов в обонятельную луковицу. *Обонятельная луковица* показана на рис.

53–4. Волокна обонятельного нерва, идущие назад от луковицы, называют *I парой черепных нервов*, или *обонятельным трактом*. Однако в действительности и тракт, и луковица являются передним выростом ткани основания мозга; луковицеобразное расширение на его конце — *обонятельная луковица* — лежит на *решетчатой пластине*, отделяющей полость мозга от верхних отделов носовой полости. Решетчатая пластина имеет множество маленьких перфораций, через которые точно такое же количество тонких нервных волокон проходит вверх от обонятельной мембраны носовой полости к обонятельной луковице в полости черепа. На рис. 53–3 видна тесная связь между *обонятельными клетками* в обонятельной мембране и обонятельной луковицей: короткие аксоны обонятельных клеток заканчиваются во множестве глобулярных структур (*гломерул*) внутри обонятельной луковицы. В каждой луковице несколько тысяч таких гломерул, каждая из которых является «конечной станцией» примерно для 25000 аксонов обонятельных клеток. Каждая гломерула является также «станцией отправления» для дендритов примерно 25 больших *митральных клеток* и примерно 60 более мелких *пучковых клеток*, клеточные тела которых лежат в обонятельной луковице поверх гломерул. На этих дендритах формируют синапсы обонятельные нейроны, а митральные и пучковые клетки посылают аксоны через обонятельный тракт, чтобы провести обонятельные сигналы к более высоким уровням центральной нервной системы.

Данные некоторых исследований позволяют полагать, что разные гломерулы реагируют на разные одоранты. Возможно, что специфические гломерулы являются реальным ключом к анализу разных обонятельных сигналов, передаваемых в центральную нервную систему.

Очень старые, менее старые и новые обонятельные пути в центральную нервную систему

Обонятельный тракт входит в мозг в передней части соединения между средним и большим мозгом; там тракт делится на два пути, как показано на рис. 53–4. Один идет медиально, в *медиальную обонятельную область* ствола мозга, а другой проходит латерально, в *латеральную обонятельную область*. Медиальная обонятельная область представляет собой очень старую обонятельную систему, тогда как латеральная область является входом в (1) менее старую и (2) новую обонятельные системы.

Очень старая обонятельная система — медиальная обонятельная область. Медиальная обонятельная область состоит из группы ядер промежуточного мозга, расположенных непосредственно впереди гипоталамуса. Наиболее заметными являются *ядра перегородки*, представляющие ядра промежуточного мозга, доставляющие информацию в гипоталамус и другие примитивные отделы лимбической системы головного мозга. Эта область мозга в основном связана с врожденным поведением (см. главу 58).

Значение медиальной обонятельной области можно понять, если представить, что случится с животным после двустороннего удаления латеральных обонятельных областей при условии сохранения медиальной системы. Оказывается, в этом случае сохраняются практически неизменными такие простые реакции, как облизывание губ, слюноотделение и другие пищевые реакции на запах, или примитивное эмоциональное поведение, связанное с запахом. Наоборот, удаление латеральных областей устраняет более сложные обонятельные условные рефлексы.

Менее старая обонятельная система — латеральная обонятельная область. В состав латеральной обонятельной области входят в основном *прегрушевидная кора* и *грушевидная кора*, а также *корковые отделы миндалевидных ядер*. От этих областей сигнальные пути идут практически во все отделы лимбической системы, особенно в менее примитивные отделы, например гиппокамп. Это наиболее важная структура для научения организма отличать приятную пищу от неприятной на основе жизненного опыта. Полагают, что именно эта латеральная обонятельная область и ее обширные связи с лимбической поведенческой системой ответственны за абсолютный отказ (аверсию) от пищи, которая в прошлом вызвала тошноту и рвоту.

Важной особенностью латеральной обонятельной области является то, что многие сигнальные пути из нее непосредственно идут также в отделы *старой коры большого мозга* (*палеокортекс*) в *переднемедиальной области височной доли*. Это единственная область коры, куда сенсорные сигналы приходят без переключения в таламусе.

Новый путь. Сейчас обнаружен новый обонятельный путь, который проходит через таламус, его дорсомедиальное ядро и затем — к заднебоковому квадранту орбитофронтальной коры. Согласно экспериментальным исследованиям на обезьянах, эта новая система, вероятно, участвует в осознанном анализе запаха.

На основании изложенного очевидно, что существует: (1) *очень старая* обонятельная система, обеспечивающая основные обонятельные рефлексы; (2) *менее старая* система, ответственная за автоматический, но в определенной степени приобретенный выбор пищи, пригодной к употреблению, и отказ от токсических и вредных для здоровья веществ; (3) *новая* система, которая, как и большинство других корковых сенсорных си-

стем, используется для осознанного восприятия и анализа обонятельной информации.

Центробежный контроль активности обонятельной луковицы со стороны центральной нервной системы. Многие нервные волокна, исходящие из обонятельных отделов мозга, идут в обратном направлении в составе обонятельного тракта к обонятельной луковице (т.е. центробежно — из мозга на периферию). Они заканчиваются на большом числе мелких *гранулярных клеток*, расположенных среди митральных и пучковых клеток в обонятельной луковице. Гранулярные клетки посылают тормозные сигналы к митральным и пучковым клеткам. Полагают, что эта тормозная обратная связь может быть способом усиления специфической способности человека отличать один запах от другого.

Литература

Bermudez–Rattoni F. Molecular mechanisms of taste-recognition memory. Nat Rev Neurosci 5:209, 2004.

Dohlman H.G. G proteins and pheromone signaling. Annu Rev Physiol 64:129, 2002.

Gibson A.D., Garbers D.L. Guanylyl cyclases as a family of putative odorant receptors. Annu Rev Neurosci 23:417, 2000.

Herness M.S., Gilbertson T.A. Cellular mechanisms of taste transduction. Annu Rev Physiol 61:873, 1999.

Levine A.S., Kotz C.M., Gosnell B.A. Sugars and fats: the neurobiology of preference. J Nutr 133:831S, 2003.

Lledo P.M., Gheusi G. Olfactory processing in a changing brain. Neuroreport 14:1655, 2003.

Lowe G. Electrical signaling in the olfactory bulb. Curr Opin Neurobiol 13:476, 2003.

Margolskee R.F. Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction. J Biol Chem 277:1, 2002.

Matthews H.R., Reisert J. Calcium, the two-faced messenger of olfactory transduction and adaptation. Curr Opin Neurobiol 13:469, 2003.

Menini A., Lagostena L., Boccaccio A. Olfaction: from odorant molecules to the olfactory cortex. News Physiol Sci 19:101, 2004.

Mombaerts P. Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. Nat Rev Neurosci 5:263, 2004.

Mombaerts P. Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons: the one receptor–one neuron hypothesis revisited. Curr Opin Neurobiol 14:31, 2004.

Montmayeur J.P., Matsunami H. Receptors for bitter and sweet taste. Curr Opin Neurobiol 12:366, 2002.

Reed R.R. The contribution of signaling pathways to olfactory organization and development. Curr Opin Neurobiol 13:482, 2003.

Ronnett G.V., Moon C. G proteins and olfactory signal transduction. Annu Rev Physiol 64:189, 2002.

Sewards T.V. Dual separate pathways for sensory and hedonic aspects of taste. Brain Res Bull 62:271, 2004.

Smith D.V., Margolskee R.F. Making sense of taste. Sci Am 284:32, 2001.

Нервная система: В. Нейрофизиология двигательных и интегративных функций

54. Двигательные функции спинного мозга. Спинальные рефлексы

55. Роль коры большого мозга и мозгового ствола в регуляции двигательных функций

56. Участие мозжечка и базальных ядер в регуляции двигательных функций

57. Кора большого мозга, интеллектуальные функции мозга, обучение и память

58. Поведенческие и мотивационные механизмы мозга. Лимбическая система и гипоталамус

59. Состояния мозговой активности: сон, мозговые волны, эпилепсия, психозы

60. Автономная нервная система и мозговое вещество надпочечников

61. Мозговой кровоток, цереброспинальная жидкость и метаболизм мозга

Двигательные функции спинного мозга. Спинальные рефлексы

Как уже отмечалось, интеграция сенсорной информации происходит на всех уровнях нервной системы, позволяя осуществлять соответствующие двигательные реакции, начиная с уровня спинного мозга с его относительно простыми мышечными рефлексами, затем на уровне мозгового ствола, где формируются более сложные реакции, и, наконец, на уровне большого мозга, ответственного за сложнейшие двигательные навыки.

В этой главе обсуждается регуляция двигательных функций на уровне спинного мозга. Без особых нервных контуров спинного мозга даже наиболее сложные системы двигательного контроля головного мозга не могли бы вызывать никаких целенаправленных движений. Например, в головном мозге нет нервного контура для специфических движений ног вперед-назад, необходимых для шагания. Зато такие контуры имеются в спинном мозге, а головной мозг просто посылает *командные сигналы* в спинной мозг, чтобы привести в действие процесс шагания.

Однако не следует преуменьшать роль головного мозга, поскольку он обеспечивает регуляцию последовательности двигательной активности спинного мозга, чтобы способствовать поворотам тела, когда они нужны: наклонять вперед при ускорении движения, изменять для перехода от ходьбы к прыжкам, а также постоянно отслеживать и регулировать равновесие. Все это осуществляется через *аналитические* и *командные сигналы*, генерируемые в головном мозге. Но для реализации этой деятельности необходимо много нервных контуров спинного мозга, являющихся объектами команд. Эти контуры обеспечивают непосредственное управление практически всеми мышцами.

Спинальные и децеребрированные животные. Для изучения функций спинного мозга особенно полезны два типа экспериментальных препаратов: (1) *спинальное животное*, у которого пересечен спинной мозг, часто на уровне шеи, но функция большей части спинного мозга сохраняется; (2) *децеребрированное животное*, у которого ствол мозга пересечен в середине нижней части среднего мозга.

Сразу после перерезки спинного мозга большинство его функций ниже места пересечения *у спинального животного* резко угнетаются. Через несколько часов (у крыс и кошек) или несколько дней, недель (у обезьян) большинство свойственных спинному мозгу функций восстанавливаются почти до нормы, обеспечивая возможность экспериментального исследования препарата.

У *децеребрированного животного* мозговой ствол пересечен в середине нижней части среднего мозга, что *блокирует нормальные тормозные сигналы* от вышележащих центров головного мозга, управляющих мостовыми и вестибулярными двигательными ядрами. В результате эти ядра становятся постоянно тонически активными, посылая облегчающие сигналы к большинству двигательных контуров. Это сопровождается резким повышением возбудимости спинальных двигательных рефлексов, и, следовательно, они легко активируются даже слабейшими сенсорными сигналами, поступающими в спинной мозг. Используя такой препарат, можно изучать собственные стимулирующие двигательные функции ствола мозга.

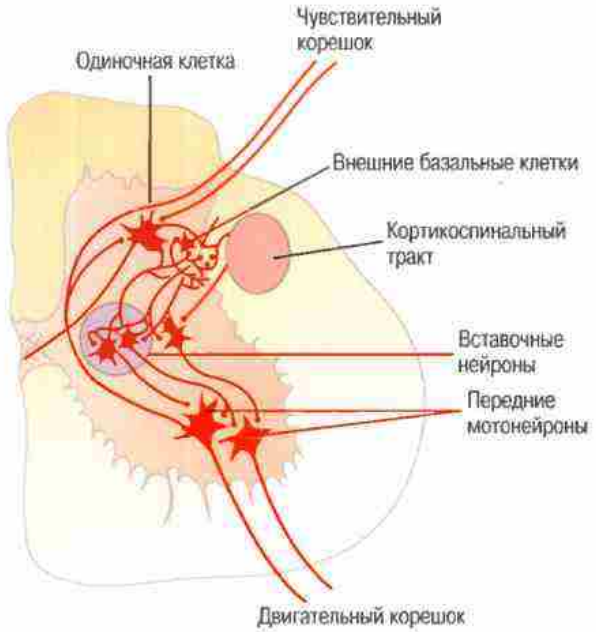


Рис. 54–1

Связи периферических сенсорных и кортикоспинальных волокон со вставочными нейронами и передними мотонейронами спинного мозга

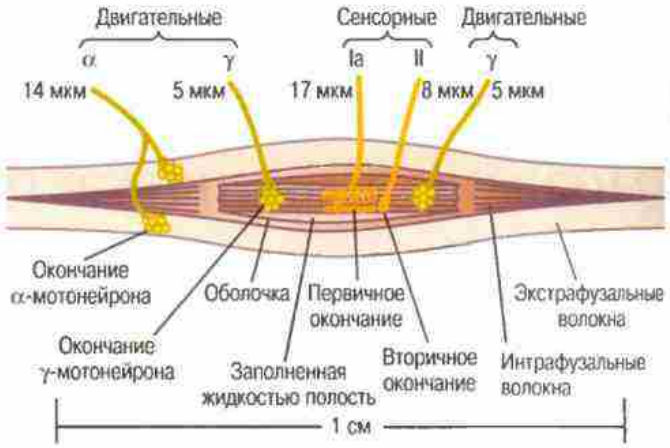


Рис. 54–2

Мышечное веретено, его связи с крупными экстрафузальными мышечными волокнами. Обратите внимание также на моторную и сенсорную иннервации мышечного веретена

Организация спинного мозга для осуществления двигательных функций

Центральной частью всех спинальных рефлексов является серое вещество спинного мозга. На рис. 54–1 показана типичная организация серого вещества спинного мозга на уровне одиночного сегмента. Практически все сенсорные сигналы входят в спинной мозг через его чувствительные (задние) корешки. После входа в спинной мозг каждое сенсорное волокно посылает сигналы по двум отдельным путям: (1) одна ветвь сенсорного нерва почти сразу заканчивается в сером веществе спинного мозга и участвует в осуществлении сегментарных спинальных рефлексов или других локальных реакций; (2) другая ветвь направляется к высшим уровням нервной системы, проводя сигналы к вышерасположенным сегментам самого спинного мозга, мозговому стволу или даже к коре большого мозга, как изложено в предыдущих главах.

В сером веществе каждого сегмента спинного мозга (на уровне выхода спинального нерва) имеются несколько миллионов нейронов. Помимо сенсорных релейных (переключающих) нейронов (см. главы 47 и 48) существуют два других типа нейронов: (1) *передние мотонейроны*; (2) *вставочные нейроны*.

Передние мотонейроны. В сером веществе передних рогов каждого сегмента спинного мозга расположены несколько тысяч нейронов, которые на 50–100% крупнее большинства других нейронов. Их называют *передними мотонейронами*. Аксоны этих мотонейронов выходят из спинного мозга через передние корешки и непосредственно иннервируют волокна скелетных мышц. Есть два типа этих нейронов: *альфа-мотонейроны* и *гамма-мотонейроны*.

Альфа-мотонейроны. Альфа-мотонейроны дают начало крупным нервным двигательным волокнам типа А-альфа (Аα) диаметром в среднем 14 мкм. После вхождения в скелетную мышцу эти волокна многократно ветвятся, иннервируя крупные мышечные волокна. Стимуляция одиночного альфа-волокна возбуждает от трех до нескольких сотен волокон скелетных мышц, которые вместе с иннервирующим их мотонейроном составляют так называемую *моторную единицу*. Передача нервных импульсов к скелетной мышце и стимуляция мышечных волокон моторных единиц обсуждаются в главах 6 и 7.

Гамма-мотонейроны. Наряду с альфа-мотонейронами, стимуляция которых ведет к сокращению волокон скелетных мышц, в передних рогах спинного мозга локализуются значительно более мелкие *гамма-мотонейроны*, количество которых примерно в 2 раза меньше. Гамма-мотонейроны передают импульсы по гораздо более тонким нервным двигательным волокнам типа А-гамма (Аγ) со средним диметром около 5 мкм. Они иннервируют небольшие особые волокна скелетных мышц, называемые *интрафузальными мышечными волокнами*, которые показаны на рис. 54–2. Эти волокна составляют центральную часть *мышечных веретен*, участвующих в регуляции мышечного тонуса, что обсуждается далее в этой главе.

Вставочные нейроны. Вставочные нейроны присутствуют во всех областях серого вещества спинного мозга, в задних и передних рогах, а также в про-

межутке между ними, как показано на рис. 54–1. Этих клеток примерно в 30 раз больше, чем передних мотонейронов. Вставочные нейроны — небольшие по размеру и очень возбудимы, часто проявляют спонтанную активность и способны генерировать до 1500 имп/сек. Они имеют многочисленные связи друг с другом, а многие также синаптически связаны непосредственно с передними мотонейронами, как видно на рис. 54–1. Взаимосвязи между вставочными нейронами и передними мотонейронами ответственны за большинство интегративных функций спинного мозга, что обсуждается далее в этой главеы.

По существу весь набор разных типов нервных контуров, приведенных в главе 46, обнаруживается в пределах пула вставочных нейронов спинного мозга, включая *дивергирующие, конвергирующие, ритмически разряжающиеся* и другие типы контуров. В этой главе изложены многие способы включения этих различных контуров в выполнение спинным мозгом специфических рефлекторных актов.

Лишь немногие сенсорные сигналы, входящие в спинной мозг по спинальным нервам или нисходящие из головного мозга, достигают непосредственно передних мотонейронов. Вместо этого почти все сигналы проводятся сначала через вставочные нейроны, где они соответствующим образом обрабатываются. На рис. 54–1 видно, что кортикоспинальный тракт заканчивается почти полностью на спинальных вставочных нейронах, где сигналы от этого тракта объединяются с сигналами от других спинальных трактов или спинальных нервов, прежде чем они конвергируют на передних мотонейронах, регулируя функцию мышц.

Тормозная система клеток Реншоу. В передних рогах спинного мозга расположено большое количество небольших нейронов, называемых *клетками Реншоу*, тесно связанных с мотонейронами. Как только аксон переднего мотонейрона покидает тело клетки, его коллатерали идут к прилежащим клеткам Реншоу. Это *тормозные клетки*, проводящие тормозные сигналы к окружающим мотонейронам. Таким образом, стимуляция каждого мотонейрона ведет к торможению прилежащих мотонейронов. Этот эффект, называемый *латеральным торможением*, чрезвычайно важен. Двигательная система использует латеральное торможение для фокусировки, т.е. «обострения» ее сигналов подобно тому, как этот принцип использует сенсорная система для обеспечения проведения первичного сигнала в желаемом направлении без ослабления, одновременно подавляя тенденцию сигналов к латеральному распространению.

Множественные межсегментарные связи спинного мозга. Проприоспинальные волокна Более половины восходящих и нисходящих нервных волокон спинного мозга являются *проприоспинальными волокнами.* Они проходят от одного сегмента спинного мозга к другому. Кроме того, когда сенсорные волокна входят в спинной мозг по его задним корешкам, они разветвляются, и ветви идут вверх и вниз вдоль спинного мозга; некоторые из них проводят сигналы лишь к одному или двум сегментам, тогда как другие проводят сигналы ко многим сегментам. Эти восходящие и нисходящие проприоспинальные волокна обеспечивают пути для мультисегментарных рефлексов, изложенных в этой главе далее, включая рефлексы, координирующие одновременные движения передних и задних конечностей.

Мышечные сенсорные рецепторы: мышечные рецепторы и сухожильные рецепторы Гольджи. Их роль в регуляции мышечных сокращений

Для надлежащей регуляции мышечной функции требуется не только возбуждение мышцы мотонейронами передних рогов спинного мозга. Необходима также постоянная информация по принципу обратной связи между мышцей и спинным мозгом о функциональном состоянии каждой мышцы в данный момент: длине мышцы, ее напряжении, скорости изменения ее длины и напряжения в каждое мгновение. Эту информацию обеспечивают два особых типа рецепторов, представленных в мышцах и их сухожилиях: (1) *мышечные веретена*, которые распределены по всему протяжению брюшка мышцы и посылают информацию в нервную систему о длине мышцы или скорости ее изменения (см. рис. 54–2); (2) *сухожильные органы Гольджи*, которые локализуются в мышечных сухожилиях и проводят информацию о напряжении сухожилия или скорости его изменения (см. рис. 54–7).

Сигналы от этих двух типов рецепторов полностью или почти полностью предназначены для регуляции сократительной функции «своей» мышцы. Они действуют практически на подсознательном уровне, но при этом передают громадное количество информации не только к спинному мозгу, но и к мозжечку и даже к коре большого мозга, помогая каждому из этих отделов нервной системы осуществлять регуляцию мышечных сокращений.

Рецепторная функция мышечного веретена

Структура и двигательная иннервация мышечного веретена. Организация мышечного веретена представлена на рис. 54–2. Каждое веретено имеет длину 3–10 мм и состоит из 3–12 очень маленьких за-

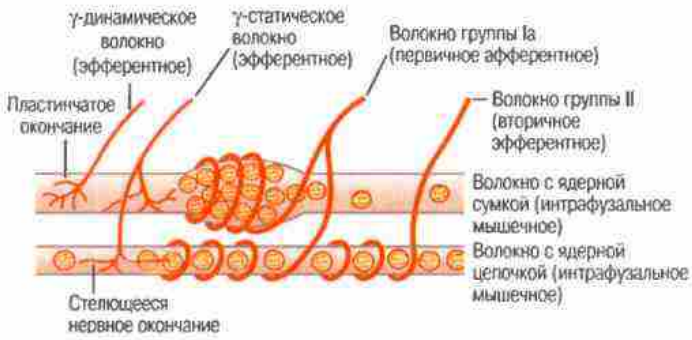


Рис. 54–3

Детали связей с нервной системой разных волокон мышечных веретен ядерной сумки и ядерной цепочки [Stein R.B. Peripheral control of movement. Physiol Rev 54:225, 1974]

остренных на концах *интрафузальных мышечных волокон*, которые *прикрепляются к гликокаликсу* окружающих крупных *экстрафузальных волокон* скелетной мышцы.

Интрафузальное мышечное волокно — очень маленькое поперечнополосатое волокно. Однако центральная часть каждого из них, т.е. средняя область между их концами, практически не содержит актиновых и миозиновых нитей. Следовательно, при сокращении концов такого волокна центральная его часть не сокращается. Вместо этого она функционирует как сенсорный рецептор, что обсуждается далее. Способные сокращаться концевые части интрафузальных волокон возбуждаются тонкими *гамма-двигательными нервными волокнами* (Aγ), которые являются аксонами небольших гамма-мотонейронов передних рогов спинного мозга, изложенных ранее. Эти волокна называют также *гамма-эфферентными волокнами* в отличие от крупных *альфа-эфферентных волокон* (нервные волокна типа Aα), иннервирующих экстрафузальные волокна скелетных мышц.

Сенсорная иннервация мышечного веретена. Рецепторной частью мышечного веретена является его центральная часть. В этой области интрафузальные мышечные волокна не имеют миозиновых и актиновых сократительных элементов. Как видно на рис. 54–2 и более детально — на рис. 54–3, сенсорные волокна исходят из этой области. Они стимулируются растяжением средней части веретена. Легко понять, что рецептор мышечного веретена может возбуждаться двумя путями.

1. Удлинение всей мышцы растягивает среднюю часть веретена и, следовательно, возбуждает рецептор.
2. Даже если длина всей мышцы не изменяется, сокращение конечных частей интрафузальных волокон веретена растягивает его среднюю часть и таким образом возбуждает рецептор.

В центральной рецепторной части мышечного веретена обнаруживают два типа сенсорных окончаний: *первичные* и *вторичные*.

Первичное окончание. Центральную часть рецепторной области каждого интрафузального волокна окружает толстое чувствительное нервное волокно, формирующее так называемое *первичное*, или *аннулоспиральное, окончание*. Это нервное волокно типа Ia со средним диаметром 17 мкм проводит сенсорные сигналы к спинному мозгу со скоростью 70–120 м/сек — самой высокой скоростью для нервных волокон нашего организма.

Вторичное окончание. Как видно на рис. 54–2 и 54–3, рецепторная область иннервируется обычно одним, но иногда двумя более мелкими сенсорными нервными волокнами типа II со средним диаметром 8 мкм, расположенными с одной или обеих сторон от первичного окончания. Окончание такого волокна называют *вторичным*; иногда оно окружает интрафузальные волокна так же, как это делают волокна типа Ia, но часто разветвляются подобно кусту.

Деление интрафузальных волокон на волокна с ядерной сумкой и ядерной цепочкой. Динамические и статические реакции мышечного веретена. Внутри мышечного веретена различают два типа интрафузальных волокон: (1) *волокна с ядерной сумкой* (в соотношении 1 : 3 в каждом веретене), в центральной части рецепторной области которых несколько ядер мышечного волокна собраны в расширенные сумки, как в верхнем волокне на рис. 54–3; (2) *волокна с ядерной цепочкой* (3 : 9), которые вдвое меньше в диаметре и вдвое короче по сравнению с волокнами с ядерной сумкой, а их ядра распределены в виде цепочки по всей рецепторной области, как в нижнем волокне на рисунке. Первичное сенсорное нервное окончание (диаметром 17 мкм) возбуждается интрафузальными волокнами и с ядерной сумкой, и с ядерной цепочкой. С другой стороны, вторичное окончание (сенсорное волокно диаметром 8 мкм) обычно возбуждается только волокнами с ядерной цепочкой. Эти отношения показаны на рис. 54–3.

Реакция первичного и вторичного окончаний на длину рецептора — статический ответ. Когда рецепторная часть мышечного веретена растягивается *медленно*, количество импульсов, передаваемых от первичных и вторичных окончаний, возрастает прямо пропорционально степени растяжения, и окончания продолжают передавать эти импульсы в течение нескольких минут. Этот эффект называют *статическим ответом* мышечного веретена. Это значит, что и первичные, и вторичные окончания продолжают передавать сигналы в течение нескольких минут, если само мышечное веретено остается растянутым.

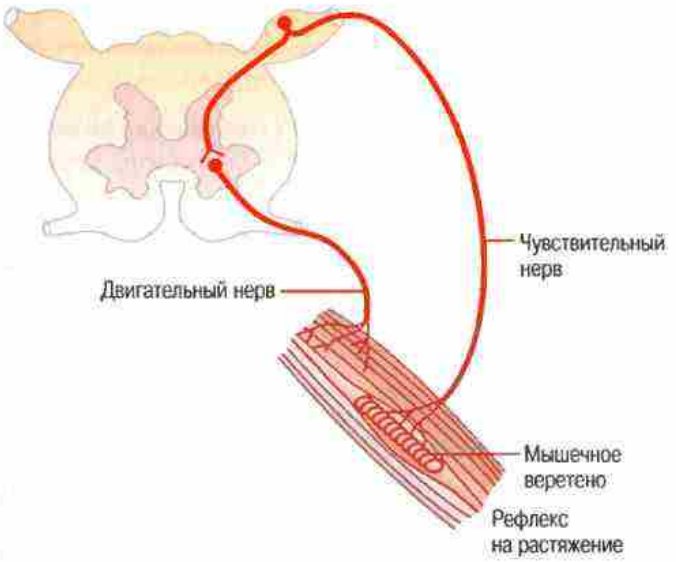


Рис. 54–4

Нервный контур рефлекса на растяжение

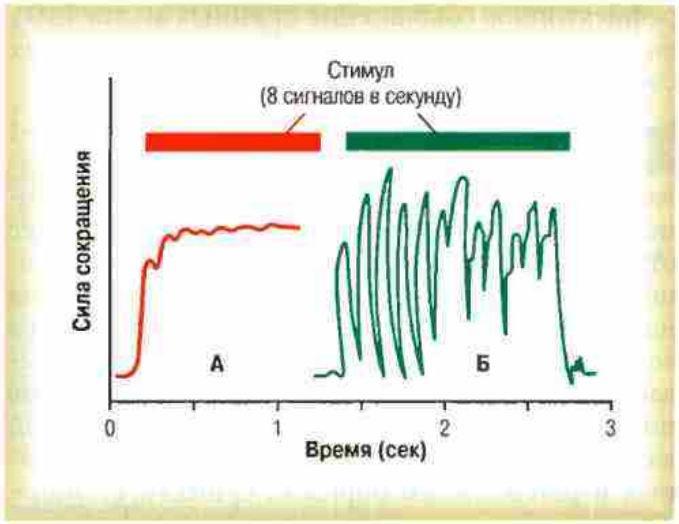


Рис. 54–5

Сокращение мышцы, вызываемое сигналами из спинного мозга, при двух условиях: кривая А – для нормальной мышцы и кривая Б – для мышцы, у которой мышечные веретена денервированы путем пересечения задних корешков спинного мозга за 82 сут до эксперимента. Видно сглаживающее действие рефлекса с мышечных веретен на кривой А [Creed R.S. et al. Reflex Activity of the Spinal Cord. New York: Oxford University Press, 1932]

Реакция первичного окончания (но не вторичного) на скорость изменения длины рецептора — динамический ответ. Когда длина мышечного веретена изменяется внезапно, первичное окончание (но не вторичное) стимулируется особенно мощно. Это избыточное возбуждение первичного окончания называют *динамическим ответом*, что означает чрезвычайно активную реакцию первичного окончания на высокую *скорость изменения* длины веретена. Даже когда длина веретена увеличивается лишь на долю микрометра и это увеличение осуществляется в течение доли секунды, первичный рецептор передает громадное количество дополнительных импульсов по большим сенсорным нервным волокнам диаметром 17 мкм, но *только до тех пор, пока длина действительно увеличивается.* Как только увеличение длины прекращается, этот дополнительный прирост импульсного разряда возвращается к гораздо более низкому уровню, чем статический разряд, все еще присутствующий в ответе.

Наоборот, при укорочении веретена происходит прямо противоположное изменение сигнала. Таким образом, первичное окончание посылает чрезвычайно сильные, положительные или отрицательные, сигналы к спинному мозгу, информируя его о любом изменении длины мышечного веретена.

Регуляция интенсивности статических и динамических ответов гамма-мотонейронами. Гамма-двигательные нервы к мышечному веретену можно разделить на два типа: гамма-динамические (гамма-d) и гамма-статические (гамма-s). Первые из них возбуждают главным образом интрафузальные волокна с ядерной сумкой, а вторые возбуждают в основном интрафузальные волокна с ядерной цепочкой. Когда гамма-d волокна возбуждают волокна с ядерной сумкой, динамический ответ мышечного веретена становится чрезвычайно усиленным, тогда как статический ответ почти не меняется. Наоборот, стимуляция гамма-s волокон, возбуждающих мышечные волокна с ядерной цепочкой, усиливает статический ответ, оказывая лишь незначительное влияние на динамический ответ. Следующие разделы главы иллюстрируют, что эти два типа ответов мышечных веретен важны для разных типов мышечного контроля.

Непрерывный разряд мышечных веретен при нормальных условиях. В норме, особенно на фоне некоторой степени возбуждения гамма-эфферентных волокон, в сенсорных нервных волокнах мышечных веретен постоянно возникают импульсы. Растяжение мышечных веретен увеличивает частоту импульсов, тогда как укорочение веретен снижает ее. Таким образом, веретена могут посылать к спинному мозгу *положительные сигналы*, т.е. увеличенное количество импульсов, свидетельствующее о растяжении мышцы, или *отрицательные сигналы*, т.е. количество импульсов ниже нормы, что указывает на отсутствие растяжения мышцы.

Рефлекс на растяжение мышцы

Самым простым проявлением функции мышечных веретен является *рефлекс на растяжение мышцы.* Всякий раз, когда мышца внезапно растягивается, возбуждение веретен вызывает

рефлекторное сокращение крупных мышечных волокон растянутой мышцы и тесно связанных с ней мышц-синергистов.

Нервный контур рефлекса на растяжение. На рис. 54–4 изображен основной контур рефлекса на растяжение мышечных веретен. Видно, что проприоцептивное нервное волокно типа Ia, исходящее от мышечного веретена, входит в задний корешок спинного мозга. Затем ветвь этого волокна идет непосредственно к переднему рогу серого вещества спинного мозга и синаптически связывается с передними мотонейронами, которые посылают двигательные нервные волокна к той же мышце, от которой исходят волокна мышечных веретен. Таким образом, существует *моносинаптический путь*, позволяющий рефлекторному сигналу вернуться с кратчайшей задержкой назад к мышце после возбуждения веретена. Большинство волокон типа II от мышечных веретен заканчиваются на множестве вставочных нейронов серого вещества, и их аксоны проводят сигналы к передним мотонейронам с задержкой или выполняют другие функции.

Динамические и статические рефлексы на растяжение. Рефлекс на растяжение можно разделить на два компонента: динамический и статический. *Динамический рефлекторный ответ на растяжение* возбуждается мощным динамическим сигналом, возникающим в первичных сенсорных окончаниях мышечных веретен при быстром растяжении или прекращении растяжения. Следовательно, когда мышца внезапно растягивается или укорачивается, интенсивный сигнал передается к спинному мозгу; это вызывает незамедлительное мощное рефлекторное сокращение (или уменьшение сокращения) той же самой мышцы, в которой сигнал возник. Таким образом, *функцией рефлекса является противодействие внезапным изменениям длины мышцы.*

Динамический рефлекс на растяжение заканчивается в пределах доли секунды после того, как мышца растянулась (или укоротилась) до ее новой длины, но в течение длительного времени после этого продолжается более слабый *статический рефлекс на растяжение.* Он возбуждается постоянными сигналами статических рецепторов, передаваемыми как первичными, так и вторичными окончаниями. Значение статического рефлекса на растяжение состоит в том, что он поддерживает относительно стабильную степень мышечного сокращения, за исключением случаев, когда нервная система человека почему-либо желает другого.

Демпфирующая функция динамических и статических рефлексов на растяжение

Особенно важная функция рефлекса на растяжение состоит в его способности предупреждать осцилляции, или судорожные подергивания при движениях тела. Это является *демпфирующей*, или *сглаживающей, функцией*, как объясняется в следующем разделе.

Роль демпфирующего механизма в сглаживании мышечного сокращения. Интенсивность сигналов, передаваемых от спинного мозга к мышце, часто непостоянна: то возрастает в течение нескольких миллисекунд, то снижается, то снова изменяется до другого уровня и т.д. Если аппарат мышечных веретен функционирует недостаточно, мышечное сокращение в ходе такого сигнала становится толчкообразным. Этот эффект демонстрируется на рис. 54–5. На кривой А рефлекс с мышечных веретен возбужденной мышцы нормальный. Видно, что сокращение относительно гладкое, несмотря на то, что частота стимуляции иннервирующего мышцу двигательного нерва небольшая (8 сигналов в секунду). Кривая Б иллюстрирует тот же эксперимент на животном, у которого чувствительные нервы от мышечных веретен были перерезаны за 3 мес до эксперимента. Видно отсутствие гладкого мышечного сокращения. Таким образом, кривая А графически демонстрирует способность демпфирующего механизма сглаживать мышечные сокращения даже при наличии прерывистых первичных входных сигналов к мышечной системе. Этот эффект можно также назвать функцией *усреднения сигнала* рефлекса с мышечных веретен.

Роль мышечных веретен в произвольной двигательной активности

Важность гамма-эфферентной системы подчеркивает тот факт, что 31% всех двигательных нерв-

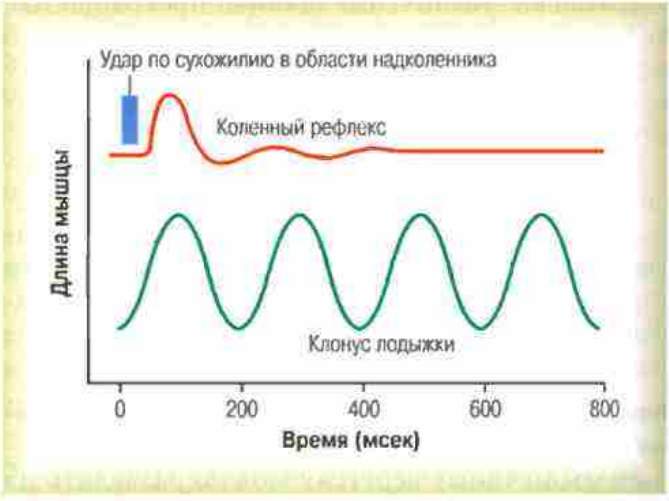


Рис. 54–6

Миограммы четырехглавой мышцы бедра во время развития коленного рефлекса (вверху) и икроножной мышцы во время клонуса лодыжки (внизу)

ных волокон к мышцам представлены тонкими эфферентными волокнами типа Aγ, а не толстыми двигательными волокнами типа Aα. Каждый раз, когда сигналы передаются от двигательной коры или от любой другой области головного мозга к альфа-мотонейронам, в большинстве случаев одновременно стимулируются гамма-мотонейроны, что называют *коактивацией* альфа- и гамма-мотонейронов. Это ведет к одновременному сокращению экстрафузальных волокон скелетных мышц и интрафузальных волокон мышечных веретен.

Сокращение интрафузальных мышечных волокон одновременно с сокращением крупных мышечных волокон скелетных мышц имеет двойное значение. Во-первых, это удерживает длину рецепторной части мышечного веретена от изменений во время сокращения всей мышцы. Следовательно, коактивация сдерживает противодействие рефлекса с мышечных веретен мышечному сокращению. Во-вторых, это сохраняет соответствующую функцию демпфирования мышечного веретена, независимо от любых изменений длины мышцы. Например, если бы мышечное веретено не сокращалось и не расслаблялось вместе с крупными мышечными волокнами, рецепторная часть веретена была бы то слишком свободна, то перерастянута, что не соответствует оптимальным условиям для функции веретена.

Области головного мозга, регулирующие гамма-эфферентную систему

Гамма-эфферентная система возбуждается непосредственно сигналами из *бульборетикулярной облегчающей* области ствола мозга и опосредованно — импульсами, передаваемыми в бульборетикулярную область от: (1) *мозжечка*; (2) *базальных ганглиев*; (3) *коры большого мозга*.

О точных механизмах контроля гамма-эфферентной системы известно мало. Однако поскольку бульборетикулярная облегчающая область прежде всего связана с сокращениями антигравитационных мышц (а эти мышцы имеют очень высокую плотность мышечных веретен), считают, что особое значение гамма-эфферентный механизм имеет для демпфирования (сглаживания) движений разных частей тела во время ходьбы и бега.

Система мышечных веретен стабилизирует положение тела во время напряженной деятельности

Одной из наиболее важных функций системы мышечных веретен является стабилизация положения тела во время напряженной мышечной деятельности. Для этого бульборетикулярная облегчающая область и связанные с ней области мозгового ствола передают возбуждающие сигналы через гамма-нервные волокна к интрафузальным мышечным волокнам. Это укорачивает концы веретен и растягивает их центральные рецепторные области, усиливая сенсорный сигнал. Однако если веретена одновременно активируются в скелетных мышцах, расположенных по обе стороны каждого сустава, рефлекторное возбуждение этих мышц также возрастает, обеспечивая в окружении сустава сильное напряжение мышц, противодействующих друг другу. В результате положение сустава становится очень устойчивым, и любой силе, которая пытается его нарушить, противодействуют чрезвычайно чувствительные рефлексы на растяжение, действующие с обеих сторон сустава.

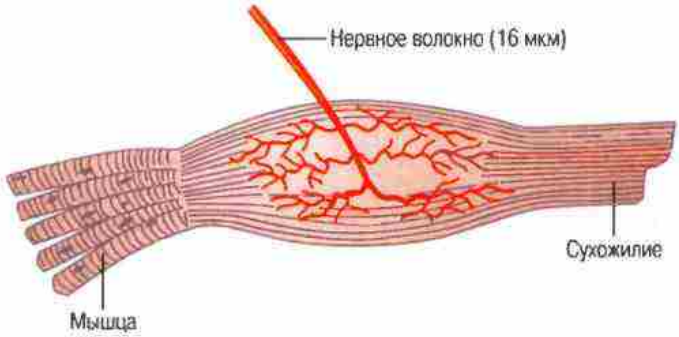


Рис. 54–7

Сухожильный орган Гольджи

Каждый раз, когда человек должен выполнять мышечную работу, которая требует тонкой и точной регулировки положения тела, возбуждение соответствующих мышечных веретен сигналами из бульборетикулярной облегчающей области ствола мозга стабилизирует положение основных суставов. Это очень помогает выполнению дополнительных тонких произвольных движений (пальцами или другими частями тела), необходимых для сложных двигательных манипуляций.

Клиническое использование рефлекса на растяжение

При проведении клинического обследования пациента врач проверяет множество рефлексов на растяжение с целью определения степени фонового, или «тонического», возбуждения, передаваемого из головного мозга к спинному. Этот рефлекс вызывается следующим образом.

Коленный и другие мышечные рефлексы. В клинике для определения чувствительности рефлексов на растяжение обычно используют возбуждение коленного и других мышечных рефлексов. Для вызова коленного рефлекса ударяют неврологическим молоточком по сухожилию надколенника; это мгновенно растягивает четырехглавую мышцу бедра, что вызывает *динамический рефлекс на*

растяжение, в результате которого нижняя конечность дергается вперед. На рис. 54–6 представлена миограмма четырехглавой мышцы, зарегистрированная во время коленного рефлекса.

Подобные рефлексы можно получить почти от любой мышцы тела при ударе либо по их сухожилию, либо по брюшку самой мышцы. Другими словами, все, что требуется для выявления динамического рефлекса на растяжение — это внезапное растяжение мышечных веретен.

Неврологи используют мышечные рефлексы для оценки степени облегчения спинномозговых центров. Когда большое количество облегчающих импульсов передается от верхних регионов центральной нервной системы в спинной мозг, мышечные рефлексы значительно усилены. Наоборот, если облегчающие импульсы подавлены или не действуют, мышечные рефлексы заметно ослаблены или отсутствуют. Эти рефлексы чаще используют для определения наличия или отсутствия спастичности мышц при поражениях двигательных областей головного мозга или заболеваниях, возбуждающих бульборетикулярную облегчающую область ствола мозга. Обычно обширные *поражения моторных областей коры большого мозга* в отличие от нижерасположенных двигательных регуляторных областей (особенно поражения, связанные с инсультами или опухолями мозга) сопровождаются чрезмерно усиленными мышечными рефлексами на противоположной стороне тела.

Клонус – осцилляция мышечных рефлексов. При определенных условиях мышечные рефлексы могут осциллировать. Этот феномен называют *клонусом* (см. нижнюю миограмму на рис. 54–6). Осцилляцию легче всего объяснить на примере клонуса лодыжки.

Если человек, стоящий на кончиках пальцев стоп (на цыпочках), внезапно встает на всю стопу, растягивая икроножную мышцу, импульсы от мышечных веретен передаются в спинной мозг. При этом растянутая мышца рефлекторно возбуждается и снова поднимает тело. Через долю секунды рефлекторное сокращение мышцы прекращается, и тело «падает» на стопу опять, таким образом растягивая веретена второй раз. Снова динамический рефлекс растяжения поднимает тело, но он также прекращается через долю секунды, и тело падает снова, начиная новый цикл. Часто рефлекс растяжения икроножной мышцы продолжает осциллировать в течение длительного времени. Это и есть клонус.

Клонус обычно развивается только в том случае, если рефлекс растяжения сильно сенсибилизирован облегчающими импульсами из головного мозга. Например, у децеребрированного животного, у которого рефлексы растяжения сильно облегчены, клонус развивается легко. Для определения степени облегчения спинного мозга неврологи тестируют пациента на клонус путем внезапного растяжения мышцы и использования постоянной растягивающей ее силы. Если клонус развивается, степень облегчения, несомненно, высокая.

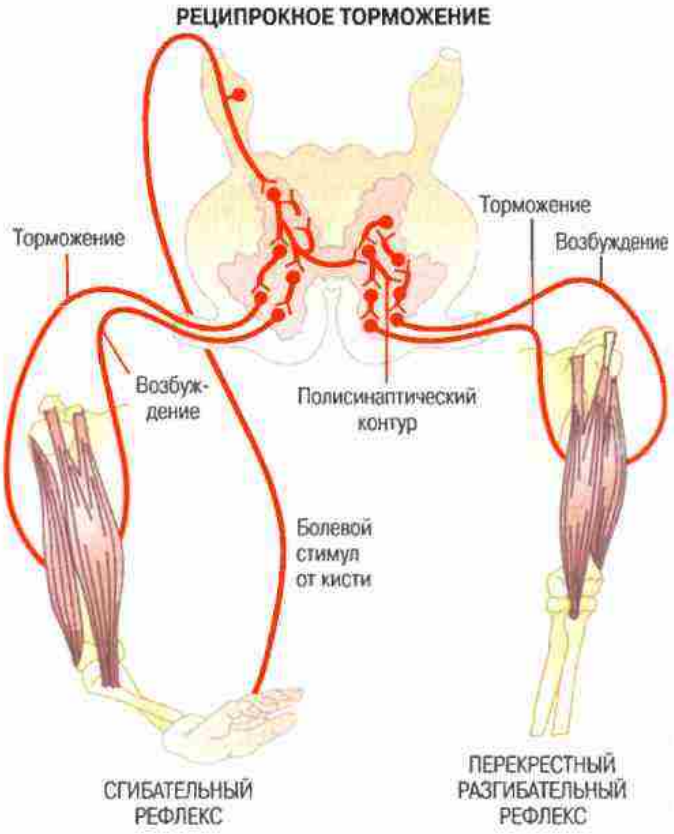


Рис. 54–8

Сгибательный рефлекс, перекрестный разгибательный рефлекс и реципрокное торможение

Сухожильный рефлекс Гольджи

Сухожильный орган Гольджи помогает регулировать напряжение мышцы. Сухожильный орган Гольджи представляет собой заключенный в капсулу сенсорный рецептор, через который проходят волокна мышечного сухожилия (рис. 54–7). Примерно 10–15 мышечных волокон обычно связаны с каждым сухожильным органом Гольджи, и рецептор стимулируется, когда этот небольшой пучок мышечных волокон «напрягается» при сокращении или растяжении мышцы. Таким образом, основное различие в возбуждении сухожильного органа Гольджи по сравнению с мышечным веретеном заключается в том, что *веретено определяет длину мышцы и изменение длины мышцы, тогда как сухожильный орган определяет напряжение мышцы*, которое изменяет собственное напряжение рецептора.

Сухожильный орган, как и первичный рецептор мышечного веретена, имеет *динамический* и *статический ответы*, интенсивно реагируя при внезапном увеличении напряжения мышцы (динамический ответ) с последующим снижением активности в течение доли секунды до более низкого уровня устойчивой импульсации, почти прямо пропорционального напряжению мышцы (статический ответ). Таким образом,

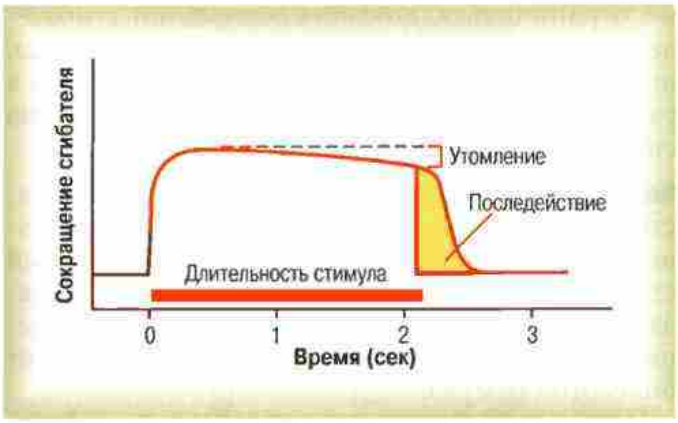


Рис. 54–9

Миограмма сгибательного рефлекса, демонстрирующая быстрое начало рефлекса, период утомления и, наконец, последействие после окончания воздействия стимула, вызвавшего рефлекс

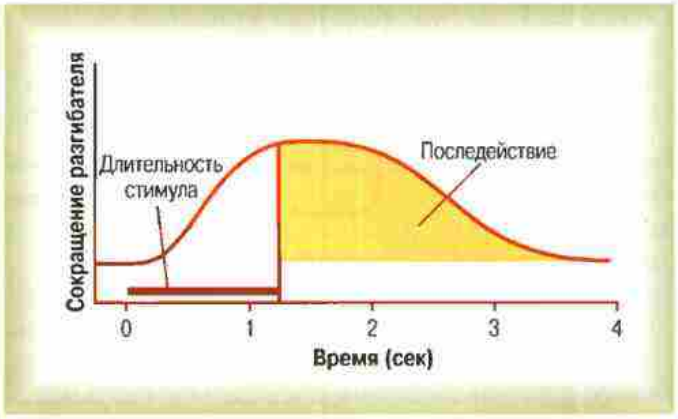


Рис. 54–10

Миограмма перекрестного разгибательного рефлекса, демонстрирующая медленное начало, но продолжительное последействие

сухожильные рецепторы Гольджи обеспечивают нервную систему непрерывной информацией о степени напряжения любого небольшого сегмента каждой мышцы.

Передача импульсов от сухожильного органа в центральную нервную систему. Сигналы от сухожильного органа передаются через крупные быстропроводящие нервные волокна типа Ib со средним диаметром 16 мкм, который лишь немного меньше диаметра волокон от первичных окончаний мышечного веретена. Как и волокна от первичных окончаний веретен, быстропроводящие нервные волокна типа Ib передают сигналы в локальные области спинного мозга, а также, после синаптического переключения в заднем роге, через пути длинных волокон (например, спиноцеребеллярные тракты) в мозжечок, а через другие тракты — к коре большого мозга. Местный сигнал в спинном мозге возбуждает одиночный *тормозной вставочный нейрон*, который тормозит передний мотонейрон. Этот локальный контур непосредственно тормозит отдельную мышцу, не затрагивая прилежащие мышцы. Связь между сигналами к головному мозгу, функцией мозжечка и других отделов головного мозга, участвующих в регуляции мышечной деятельности, изложена в главе 56.

Тормозная природа сухожильного рефлекса и ее значение

Когда рецепторы Гольджи мышечного сухожилия стимулируются при увеличении напряжения связанной с ними мышцы, сигналы передаются к спинному мозгу, вызывая рефлекторный ответ соответствующей мышцы. Этот рефлекс полностью *тормозной*. Он обеспечивает механизм *отрицательной обратной связи*, предупреждающий развитие слишком сильного напряжения мышцы.

Когда напряжение мышцы и, следовательно, сухожилия становится чрезмерным, мощное тормозное влияние от сухожильного органа может привести к внезапной реакции спинного мозга, которая вызывает мгновенное расслабление всей мышцы. Такой эффект называют *реакцией удлинения*; этот защитный механизм, вероятно, предупреждает разрыв мышцы или отрыв сухожилия от места его прикрепления к кости. Известно, например, что в лабораторных условиях прямая электрическая стимуляция мышц, которой не может противодействовать этот отрицательный рефлекс, иногда приводит к таким пагубным эффектам.

Возможная роль сухожильного рефлекса для выравнивания силы сокращения среди мышечных волокон. Другой вероятной функцией рефлекса от рецепторов Гольджи является выравнивание силы сокращения отдельных мышечных волокон. Это значит, что избыточно напряженные волокна рефлекторно тормозятся, тогда как слабо напряженные волокна из-за отсутствия их торможения возбуждаются сильнее. Это равномерно распределяет мышечную нагрузку по всем волокнам и предупреждает повреждение изолированных участков мышцы, где небольшому числу волокон грозит перерастяжение.

Функция мышечных веретен и сухожильных органов Гольджи в связи с регуляцией двигательной активности высшими уровнями головного мозга

До сих пор подчеркивалось функциональное значение мышечных веретен и сухожильных органов Гольджи в спинномозговой регуляции двигательной функции, но эти два сенсорных органа также информируют высшие центры

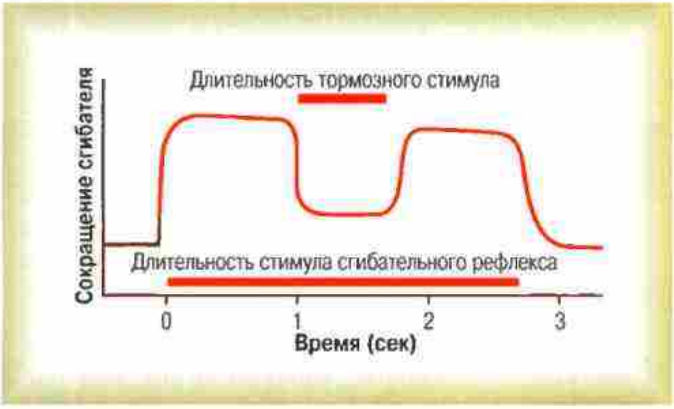


Рис. 54–11

Миограмма сгибательного рефлекса, демонстрирующая реципрокное торможение, вызываемое тормозным стимулом от более сильного сгибательного рефлекса на противоположной стороне тела

двигательного контроля о мгновенных изменениях, происходящих в мышцах. Например, задние спиномозжечковые тракты передают немедленную информацию и от мышечных веретен, и от сухожильных органов Гольджи непосредственно к мозжечку со скоростью, достигающей 120 м/сек, — самой большой скоростью проведения в любом отделе головного или спинного мозга. Дополнительные пути проводят ту же информацию в ретикулярные области ствола мозга и в меньшей степени — непосредственно к двигательным областям коры большого мозга. Как обсуждается в главах 55 и 56, информация от этих рецепторов является решающей для регуляции на основе обратной связи двигательных сигналов, исходящих от всех этих областей.

Сгибательный рефлекс и рефлексы отдергивания

У спинального или децеребрированного животного практически при любом типе раздражения кожи конечности происходит сокращение мышц-сгибателей, что ведет к отдергиванию этой конечности от раздражающего объекта. Это называют *сгибательным рефлексом.*

Особенно мощный сгибательный рефлекс в его классической форме возникает при стимуляции болевых рецепторов, например при булавочном уколе, действии горячего или при ранении, в связи с чем его также называют *ноцицептивным рефлексом,* или просто *болевым рефлексом.* Стимуляция рецепторов прикосновения также может вызвать сгибательный рефлекс — более слабый и менее продолжительный.

Если болевому воздействию подвергнется не конечность, а какая-либо другая часть тела, она тоже *отдернется от стимула,* но рефлекс может не ограничиться вовлечением мышц-сгибателей, хотя в основе лежит тот же тип рефлекса, поэтому многие проявления таких рефлексов в различных областях тела называют *рефлексами отдергивания.*

Нервный механизм сгибательного рефлекса. В левой части рис. 54–8 показаны нервные пути сгибательного рефлекса. В данном случае болезненный стимул действует на руку; в результате возбуждаются мышцы-сгибатели плеча, при сокращении которых происходит отдергивание кисти от болевого стимула.

Пути для возбуждения сгибательного рефлекса идут не прямо к передним мотонейронам, а сначала подходят к пулу вставочных нейронов спинного мозга и лишь вторично — к мотонейронам. Самый короткий возможный контур представляет собой трех- или четырехнейронный путь; однако большинство сигналов рефлекса проходят через большее количество нейронов и вовлекают следующие основные типы контуров: (1) дивергирующие контуры, способствующие распространению рефлекса на мышцы, необходимые для отдергивания; (2) контуры, тормозящие мышцы-антагонисты, называемые *контурами реципрокного торможения;* (3) контуры для вызова *последействия,* которое продолжается доли секунды после прекращения действия стимула.

На рис. 54–9 представлена типичная миограмма, зарегистрированная от мышцы-сгибателя во время сгибательного рефлекса. В пределах нескольких миллисекунд после начала стимуляции болевого нерва появляется сгибательный рефлекс. Затем в следующие несколько секунд рефлекс начинает *утомляться,* что характерно, по существу, для всех сложных интегративных рефлексов спинного мозга. После прекращения действия стимула кривая сокращения мышцы возвращается к основной линии, но из-за последействия это происходит через миллисекунды. Длительность последействия зависит от интенсивности сенсорного стимула, вызвавшего рефлекс; слабый тактильный стимул практически не вызывает последействия, но в ответ на сильный болевой стимул последействие может продолжаться секунду или более.

Последействие, которое развивается при сгибательном рефлексе, почти наверняка связано с функцией обоих типов контуров с длительным разрядом на выходе (см. главу 46). Электрофизиологические исследования показывают, что начальная часть последействия, продолжающаяся 6–8 мсек, является результатом повторных импульсных разрядов самих возбужденных вставочных нейронов. Кроме того, продолжительное последействие после сильных болевых стимулов, несомненно, связано с включением возвратных путей, которые инициируют по-

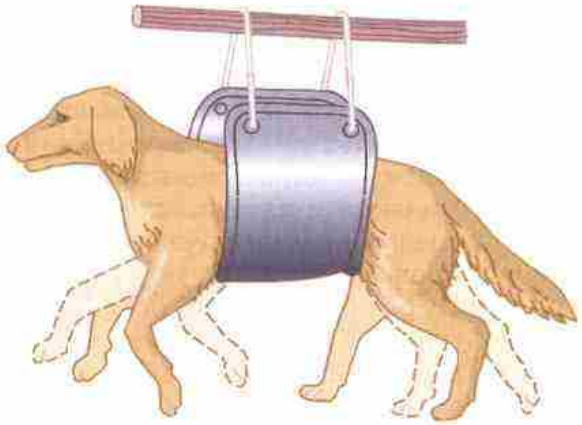


Рис. 54–12

Диагональные шагательные движения, выполняемые спинальным животным

вторную генерацию импульсов в реверберирующем контуре вставочных нейронов. Они, в свою очередь, проводят импульсы к передним мотонейронам иногда в течение нескольких секунд после прекращения действия входящего сенсорного сигнала.

Таким образом, сгибательный рефлекс организован так, чтобы отдернуть подвергнутую болевому или другому раздражающему воздействию часть тела от повреждающего стимула. Более того, из-за последействия рефлекс может удерживать раздраженную часть на расстоянии от стимула в течение 0,1–3 сек после прекращения его действия. В это время другие рефлексы и действия центральной нервной системы могут убрать все тело от болевого стимула.

Структура рефлекса отдергивания. Набор мышц, вовлекаемых в отдергивание при возбуждении сгибательного рефлекса, зависит от стимулируемого сенсорного нерва. Так, если болевой стимул действует с внутренней стороны руки, происходит сокращение не только мышц-сгибателей, но и отводящих мышц, чтобы отдернуть руку наружу. Другими словами, интегративные центры спинного мозга вызывают сокращение мышц, которые могут эффективно удалить подвергнутую действию болевого раздражителя часть тела от объекта, вызывающего боль. Этот принцип, называемый *принципом локального знака*, приложи́м к любой части тела, но он особенно выражен у конечностей из-за их весьма развитых сгибательных рефлексов.

Перекрестный разгибательный рефлекс

Примерно через 0,2–0,5 сек после того, как стимул возбуждает рефлекторное сгибание в одной конечности, противоположная конечность начинает разгибаться. Это называют *перекрестным разгибательным рефлексом*. Разгибание противоположной конечности может оттолкнуть все тело от объекта, вызывающего болевой стимул в отдернутой конечности.

Нервный механизм перекрестного разгибательного рефлекса. На правой стороне рис. 54–8 показан нервный контур, ответственный за перекрестный разгибательный рефлекс, демонстрирующий, что для возбуждения мышц-разгибателей сигналы от сенсорных нервов переходят на противоположную сторону спинного мозга. Поскольку перекрестный разгибательный рефлекс обычно начинается лишь через 200–500 мсек после начала действия болевого стимула, многие вставочные нейроны вовлекаются в контур между первичным сенсорным нейроном и мотонейронами на противоположной стороне спинного мозга, ответственными за перекрестное разгибание. После удаления болевого стимула перекрестный разгибательный рефлекс имеет даже более длительный период последействия, чем сгибательный рефлекс. Полагают, что это длительное последействие является результатом функции реверберирующих контуров среди вставочных нейронов.

На рис. 54–10 показана типичная миограмма, зарегистрированная от мышцы, вовлеченной в перекрестный разгибательный рефлекс. Миограмма демонстрирует относительно длительный латентный период до начала рефлекса и долгое последействие после окончания действия стимула. Длительное последействие полезно для удержания подвергнутой болевому раздражению области тела на расстоянии от болезнетворного агента до тех пор, пока другие нервные реакции не приведут к удалению всего тела от раздражителя.

Реципрокное торможение и реципрокная иннервация

В предыдущих разделах несколько раз подчеркивалось, что возбуждение одной группы мышц часто сопровождается торможением другой группы мышц. Например, когда рефлекс на растяжение возбуждает одну мышцу, часто одновременно тормозится мышца-антагонист. Это феномен *реципрокного торможения*; нервный контур, обеспечивающий эту реципрокную связь, называют *реципрокной иннервацией*. Подобные реципрокные связи часто существуют между мышцами на двух сторонах тела, например сгибательные и разгибательные мышечные рефлексы, изложенные ранее.

На рис. 54–11 показан типичный пример реципрокного торможения. В этом случае умеренный, но продолжительный сгибательный рефлекс возбуждается в одной конечности тела; на

фоне осуществления этого рефлекса более сильный сгибательный рефлекс возбуждается в конечности на другой стороне тела. Этот более сильный рефлекс посылает реципрокные тормозные сигналы к первой конечности и уменьшает степень ее сгибания. Наконец, удаление более сильного рефлекса позволяет первичному рефлексу восстановить свою прежнюю интенсивность.

Рефлексы положения и локомоции

Позные и локомоторные рефлексы спинного мозга

Положительная реакция опоры. Надавливание на подушечку лапы децеребрированного животного ведет к разгибанию конечности, которое противодействует давлению, приложенному к стопе. Данный рефлекс настолько сильный, что если животное с пересеченным несколько месяцев назад спинным мозгом (т.е. на фоне усиленных спинальных рефлексов) поставить на стопы, рефлекторное разгибание конечностей часто сопровождается напряжением мышц, достаточным для удержания веса тела. Этот рефлекс называют *положительной реакцией опоры.*

В основе положительной реакции опоры лежит сложный контур во вставочных нейронах, подобный контурам, ответственным за сгибательный и перекрестный разгибательный рефлексы. Место давления на подушечку стопы определяет направление, в котором конечность будет разгибаться; давление с одной стороны вызовет разгибание в этом направлении — эффект, называемый *реакцией магнита.* Это помогает животному удержаться от падения в эту сторону.

Спинальные выпрямительные рефлексы. Если спинальное животное положить на бок, оно будет совершать некоординированные движения, пытаясь подняться. Это называют *спинальным выпрямительным рефлексом.* Наличие такого рефлекса свидетельствует об интеграции некоторых относительно сложных позных рефлексов на уровне спинного мозга. Действительно, животное, выхоженное после пересечения грудного отдела спинного мозга между уровнями иннервации передних и задних конечностей и практически здоровое в других отношениях, может подниматься из положения лежа и даже ходить, используя задние конечности в дополнение к передним. У опоссума с подобной перерезкой грудного отдела спинного мозга шагательные движения задних конечностей почти не отличаются от этих движений у нормальных животных, за исключением того, что они не синхронизированы с движениями передних конечностей.

Шагательные движения и ходьба

Ритмические шагательные движения одной конечности. У спинальных животных часто наблюдаются ритмические шагательные движения. Если поясничный отдел спинного мозга отделить от остальной его части и рассечь вдоль центральной линии с целью блокады нервной связи между двумя сторонами спинного мозга и, следовательно, между обеими конечностями, каждая из задних конечностей все еще может выполнять шагательные движения. Так, направленное вперед сгибание конечности через секунду или несколько позже сменяется направленным назад разгибанием. Затем опять осуществляется сгибание, и цикл повторяется снова и снова.

Такое колебательное движение вперед-назад в связи с последовательными сокращениями сгибателей и разгибателей может происходить даже после перерезки чувствительных нервов и, по-видимому, является результатом взаимодействия в пределах самого спинного мозга контуров реципрокного торможения, циркулирующего между нейронами, регулирующими мышцы-агонисты и мышцы-антагонисты.

Сенсорные сигналы от подушечек лап и рецепторов положения вокруг суставов играют важную роль в регуляции давления на стопы и частоты шагательных движений, когда стопам предоставляется возможность касаться поверхности. На самом деле спинальный механизм регуляции шагания, вероятно, еще сложнее. Например, если кончик стопы неожиданно наталкивается на препятствие при выпаде вперед, движение временно останавливается; затем последовательно осуществляется подъем стопы и перемещение ее вперед так, чтобы оказаться над препятствием. Это называют *рефлексом спотыкания.* Таким образом, спинной мозг является «умным» регулятором ходьбы.

Реципрокное шагание противоположных конечностей. Если поясничный отдел спинного мозга не расщеплен посередине, каждый раз, когда происходит шагательное движение одной конечности вперед, противоположная конечность обычно движется назад. Этот эффект является результатом реципрокной иннервации двух конечностей.

Диагональное шагание всех четырех конечностей — рефлекс шагания на месте. Если спинальное животное (выхоженное после высокой перерезки спинного мозга на уровне шеи над областью иннервации верхних конечностей) удерживать над полом так, чтобы его лапы свободно свисали вниз (рис. 54–12), растяжение конечностей иногда возбуждает шагательные рефлексы, вовлекающие все четыре конечности. В целом, шагательные движения передних и задних конечно-

стей осуществляются по диагонали. Эта диагональная реакция является еще одним проявлением реципрокной иннервации, на этот раз осуществляемой вдоль всей длины спинного мозга в направлении вверх и вниз между передними и задними конечностями. Такую организацию шагания называют *рефлексом шагания на месте.*

Рефлекс галопирования. Другим типом рефлекса у спинальных животных является рефлекс галопирования, при котором обе передние конечности движутся вместе назад, тогда как обе задние конечности движутся вперед. Это происходит, когда почти равные стимулы растяжения или давления действуют одновременно на конечности с обеих сторон тела; неравная стимуляция вызывает диагональный шагательный рефлекс. Такое представление поддерживается особенностями шагания и галопа в нормальных условиях. При шагании одновременно стимулируются только одна передняя и одна задняя конечности, что способствует продолжению шагания. Во время галопа все конечности стимулируются примерно в равной степени, и животное сразу ударяет о землю обеими передними и обеими задними конечностями.

Чесательный рефлекс

Особенно важным спинальным рефлексом у некоторых животных является чесательный рефлекс, который запускается *ощущениями зуда* или *щекотки.* Этот рефлекс включает две функции: (1) *ощущение положения*, которое позволяет лапе точно найти место раздражения на поверхности тела; (2) *чесательные движения вперед-назад.*

Ощущение положения чесательного рефлекса является высокоразвитой функцией. Так, если блоха заползает на плечо спинального животного, его задняя лапа может определить ее положение, несмотря на то, что для приведения лапы к месту, где ползает блоха, должны одновременно и весьма координированно сокращаться 19 мышц конечности. На еще большую сложность рефлекса указывает факт, что при переходе блохи на другую сторону первая лапа прекращает чесание, а противоположная лапа начинает движения вперед-назад и в итоге находит блоху.

Движения вперед-назад, как и шагательные локомоторные движения, вовлекают контуры с реципрокной иннервацией, которые вызывают осцилляцию.

Спинальные рефлексы, вызывающие мышечный спазм

У людей часто наблюдается локальный мышечный спазм. Во многих, если не в большинстве случаев, причиной такого спазма является локальная боль.

Мышечный спазм в результате перелома кости. Один тип клинически важного спазма происходит в мышцах, окружающих сломанную кость. Этот спазм является результатом болевых импульсов, возникающих в сломанных концах кости, что заставляет мышцы, окружающие эту область, сокращаться тонически. Уменьшение боли при введении локального анестетика в область перелома снижает спазм; глубокий общий наркоз, например эфирный, также уменьшает спазм. Часто предварительное использование одного из этих видов обезболивания необходимо для успешного преодоления спазма в процессе приведения концов переломанной кости в правильное положение.

Спазм брюшных мышц при перитоните. Другим типом локального спазма, вызываемого спинальными рефлексами, является спазм мышц передней брюшной стенки в результате раздражения пристеночной брюшины при перитоните. В этом случае облегчение боли позволяет спастически сокращенным мышцам расслабиться. Тот же тип спазма часто происходит во время хирургической операции. Например, при операции на брюшной полости болевые импульсы от пристеночной брюшины часто заставляют брюшные мышцы сильно сокращаться, иногда выдавливая кишечник через хирургический разрез. По этой причине для проведения операций внутри брюшной полости обычно требуется глубокая анестезия.

Судороги мышц. Другим типом локального спазма является типичная мышечная судорога. Электромиографические исследования указывают, что причина некоторых мышечных судорог следующая. Любой местный раздражающий фактор или нарушение метаболизма в мышце, например сильный холод, прекращение кровоснабжения или перенапряжение, может вызвать проведение болевых или других сенсорных сигналов от мышцы к спинному мозгу, что, в свою очередь, вызывает рефлекторное сокращение мышцы по механизму обратной связи. Полагают, что сокращение еще больше стимулирует сенсорные рецепторы, заставляя спинной мозг усилить интенсивность сокращения. Таким образом, благодаря развитию положительной обратной связи даже небольшое первичное раздражение вызывает все более сильное сокращение, вплоть до развития выраженного судорожного сокращения мышцы.

Спинальные вегетативные рефлексы

На уровне спинного мозга осуществляются многие типы сегментарных вегетативных рефлексов, большинство которых обсуждаются в других главах. К ним относят: (1) изменения сосудистого тонуса в результате локального нагревания кожи (см. главу 73); (2) потоотделение в результате локального нагревания поверхности тела (см. главу 73); (3) кишечно-кишечные рефлексы, контролирующие некоторые моторные функции кишечника (см. главу 62); (4) брюшинно-кишечные рефлексы, тормозящие моторную активность желу-

дочно-кишечного тракта в ответ на раздражение брюшины (см. главу 66); (5) эвакуационные рефлексы для опорожнения полного мочевого пузыря (см. главу 31) или переполненной толстой кишки (см. главу 63). Кроме того, все сегментарные рефлексы могут иногда возбуждаться одновременно в форме так называемого *массивного рефлекса*, изложенного далее.

Массивный рефлекс. Иногда у спинального животного или человека активность спинного мозга чрезвычайно повышается, что сопровождается массивным импульсным разрядом в значительной его части. Обычно это происходит в связи с действием сильного болевого раздражения кожи или чрезмерного переполнения внутренних органов, например при перерастяжении мочевого пузыря или кишки. Независимо от типа стимула возникающий в результате рефлекс, называемый *массивным рефлексом*, вовлекает бóльшую часть или даже весь спинной мозг. Эффекты представляют собой: (1) мощный сгибательный спазм значительной части скелетных мышц тела; (2) опорожнение прямой кишки и мочевого пузыря; (3) часто подъем артериального давления до максимальных величин, иногда до уровней систолического давления, значительно превышающих 200 мм рт. ст.; (4) обильное потоотделение обширных областей поверхности тела.

Поскольку массивный рефлекс может продолжаться в течение нескольких минут, он, вероятно, является результатом активации большого числа реверберирующих контуров, что одновременно возбуждает большие области спинного мозга. Это похоже на механизм развития эпилептических судорог, связанный с реверберацией возбуждения, возникающей в головном мозге вместо спинного.

Пересечение спинного мозга и спинальный шок

Когда спинной мозг внезапно пересекается в верхней части шеи, сначала практически все функции спинного мозга, включая спинномозговые рефлексы, мгновенно подавляются, вплоть до полного их выключения. Эту реакцию называют *спинальным шоком*. Причиной такой реакции является то, что нормальная активность спинальных нейронов зависит в большой степени от постоянного тонического возбуждения спинного мозга под действием импульсов, поступающих к нему по нисходящим нервным волокнам от высших центров, особенно по ретикулоспинальным, вестибулоспинальным и кортикоспинальным трактам.

В течение нескольких часов или недель возбудимость спинальных нейронов постепенно восстанавливается. По-видимому, это общее естественное свойство нейронов повсюду в нервной системе, т.е. после потери источника облегчающих импульсов нейроны увеличивают собственную естественную степень возбудимости, чтобы компенсировать потерю хотя бы частично. Большинству неприматов, чтобы возвратить к норме возбудимость центров спинного мозга, требуется от нескольких часов до нескольких суток. Однако у человека восстановление часто задерживается на несколько недель, а иногда полного восстановления совсем не происходит. В других случаях, наоборот, происходит чрезмерное восстановление с результирующей повышенной возбудимостью некоторых или всех функций спинного мозга.

Далее перечислены некоторые из спинальных функций, особенно страдающих во время или после спинального шока.

1. В начале спинального шока сразу и очень значительно падает артериальное давление, иногда опускаясь ниже 40 мм рт. ст., что свидетельствует о практически полной блокаде активности симпатической нервной системы. Давление обычно возвращается к норме в течение нескольких дней (даже у человека).
2. Все рефлексы скелетных мышц, интегрированные в спинном мозге, во время первых стадий шока блокируются. Животным для восстановления этих рефлексов до нормы требуется от нескольких часов до нескольких дней; людям — от 2 нед до нескольких месяцев. И у животных, и у человека некоторые рефлексы могут в итоге стать чрезмерно возбудимыми, особенно в тех случаях, когда на фоне пересечения основной части путей между головным и спинным мозгом некоторые облегчающие пути сохраняются. Первыми восстанавливаются рефлексы на растяжение, в дальнейшем постепенно восстанавливаются более сложные рефлексы в соответствующем порядке: сгибательные, антигравитационные позные и частично шагательные.
3. Рефлексы крестцового отдела спинного мозга, контролирующие опорожнение мочевого пузыря и прямой кишки, подавлены у человека в течение первых недель после пересечения спинного мозга, но в большинстве случаев они в итоге восстанавливаются. Эти эффекты восстановления обсуждаются в главах 31 и 66.

Литература

Buffelli M., Busetto G., Bidoia C. et al. Activity-dependent synaptic competition at mammalian neuromuscular junctions. News Physiol Sci 19:85, 2004.

Chen H.H., Hippenmeyer S., Arber S., Frank E. Development of the monosynaptic stretch reflex circuit. Curr Opin Neurobiol 13:96, 2003.

Dietz V. Proprioception and locomotor disorders. Nat Rev Neurosci 3:781, 2002.

Dietz V. Spinal cord pattern generators for locomotion. Clin Neurophysiol 114:1379, 2003.

Dobkin B.H., Havton L.A. Basic advances and new avenues in therapy of spinal cord injury. Annu Rev Med 55:255, 2004.

Duysens J., Clarac F., Cruse H. Load-regulating mechanisms in gait and posture: comparative aspects. Physiol Rev 80:83, 2000.

Garwicz M. Spinal reflexes provide motor error signals to cerebellar modules — relevance for motor coordination. Brain Res Brain Res Rev 40:152, 2002.

Glover J.C. Development of specific connectivity between premotor neurons and motoneurons in the brain stem and spinal cord. Physiol Rev 80:615, 2000.

Grillner S. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. Nat Rev Neurosci 4:573, 2003.
Grillner S. Muscle twitches during sleep shape the precise muscles of the withdrawal reflex. Trends Neurosci 27:169, 2004.
Guthrie S. Neuronal development: putting motor neurons in their place. Curr Biol 14:R166, 2004.
Haines D.E. Fundamental Neuroscience. New York: Churchill Livingstone, 1997.
Haines D.E., Lancon J.A. Review of Neuroscience. New York: Churchill Livingstone, 2003.
Helms A.W., Johnson J.E. Specification of dorsal spinal cord interneurons. Curr Opin Neurobiol 13:42, 2003.
Jankowska E. Spinal interneuronal systems: identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals. J Physiol 533:31, 2001.
Jankowska E., Hammar I. Spinal interneurons: how can studies in animals contribute to the understanding of spinal interneuronal systems in man? Brain Res Brain Res Rev 40:19, 2002.
Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. Principles of Neural Science, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.
Marder E., Bucher D. Central pattern generators and the control of rhythmic movements. Curr Biol 11:R986, 2001.
Marder E., Prinz A.A. Current compensation in neuronal homeostasis. Neuron 37:2, 2003.
Pearson K.G. Generating the walking gait: role of sensory feedback. Prog Brain Res 143:123, 2004.
Rekling J.C., Funk G.D., Bayliss D.A. et al. Synaptic control of motoneuronal excitability. Physiol Rev 80:767, 2000.
Rossignol S., Bouyer L., Barthelemy D. et al. Recovery of locomotion in the cat following spinal cord lesions. Brain Res Brain Res Rev 40:257, 2002.

Роль коры большого мозга и мозгового ствола в регуляции двигательных функций

В этой главе обсуждается участие коры большого мозга и мозгового ствола в регуляции движений тела.

Большинство «произвольных» движений, инициируемых корой большого мозга, выполняются путем активации двигательных «программ», заложенных в нижних областях мозга: спинном мозге, мозговом стволе, базальных ганглиях и мозжечке. Эти нижние центры, в свою очередь, посылают специфические регулирующие сигналы к мышцам.

Однако для некоторых типов движений кора имеет почти прямой путь к передним мотонейронам спинного мозга, минуя любые двигательные центры. Это особенно справедливо для регуляции тонких быстрых движений пальцев и кистей рук. В этой главе и в главе 56 объясняется взаимодействие между разными двигательными областями головного и спинного мозга для обеспечения комплексной системы управления произвольными движениями.

Моторная кора и кортикоспинальный тракт

На рис. 55–1 показаны функциональные области коры большого мозга. Впереди от центральной борозды расположена *моторная кора*, занимающая примерно 1/3 задней части лобных долей. Позади центральной борозды находится *соматосенсорная кора* (подробно обсуждалась в предыдущих главах), от которой к моторной коре передается много сигналов, инициирующих двигательную активность.

В самой двигательной коре можно выделить три отдела, в каждом из которых имеется собственное топографическое представительство мышечных групп и специфических двигательных функций: (1) *первичная моторная кора*; (2) *премоторная область*; (3) *дополнительная моторная область*.

Первичная моторная кора

Первичная моторная кора (см. рис. 55–1) лежит в первой извилине лобных долей впереди от центральной борозды. Она начинается латерально, в сильвиевой щели, распространяется вверх в самую верхнюю часть головного мозга и затем спускается глубоко в продольную щель. (Эта область соответствует полю 4 классификации коры большого мозга по Бродману, представленной на рис. 47–5.)

На рис. 55–1 указано приблизительное топографическое представительство различных мышечных областей тела в первичной моторной коре. Непосредственно у сильвиевой щели лежит область лица и рта, в средней части первичной моторной коры представлена область руки и кисти. Туловище занимает область у верхушки мозга, а области первичной моторной коры, отвечающие за ноги и стопы, лежат глубоко в продольной щели. Более детально схема топографической ор-

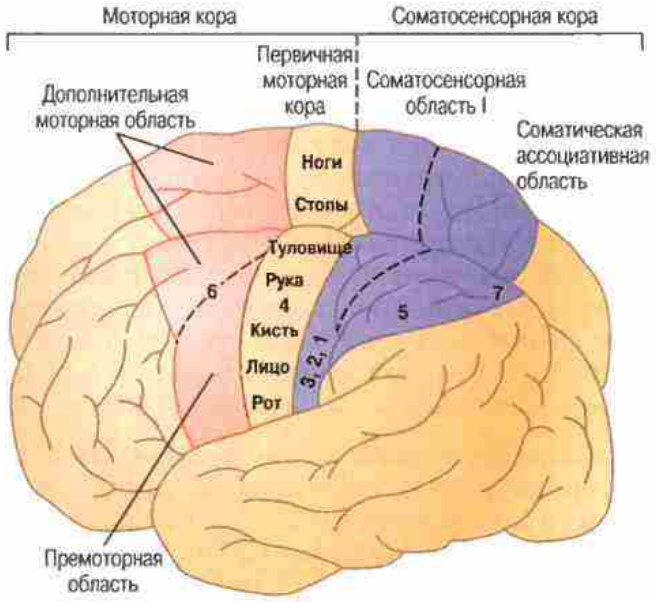


Рис. 55–1

Моторные и соматосенсорные функциональные области коры большого мозга. Номера 4, 5, 6 и 7 соответствуют корковым полям по Бродману (см. главу 47)

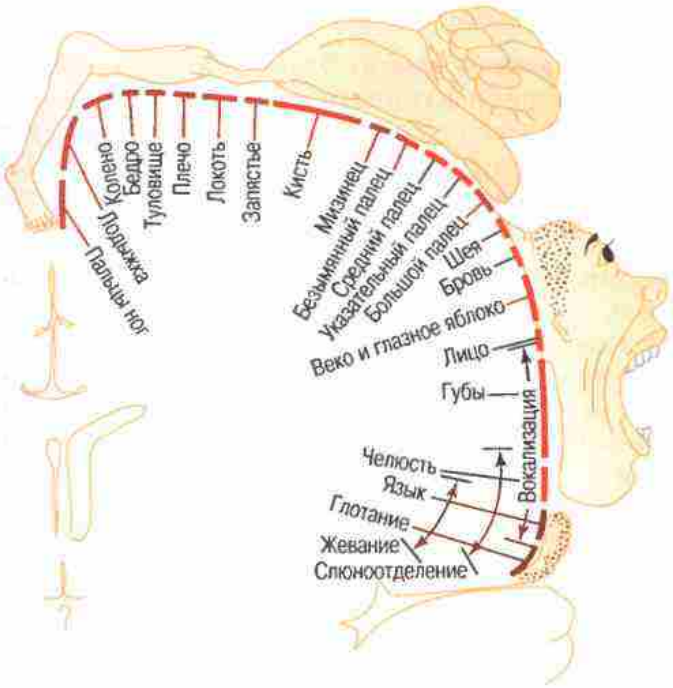


Рис. 55–2

Степень представительства разных мышц тела в моторной коре [Penfield W., Rasmussen T. The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968; с измен.]

ганизации первичной моторной коры изображена на рис. 55–2, на котором показана степень представительства разных мышечных областей согласно карте Пенфилда и Расмуссена. Эта карта была создана на основании данных электрической стимуляции различных областей моторной коры у людей, подвергшихся нейрохирургическим операциям. Отметьте, что более половины всей первичной моторной коры занято регуляцией мышц кистей рук и речевых мышц. Точечная стимуляция в этих моторных областях в редких случаях вызывает сокращение одиночной мышцы и чаще — сокращение группы мышц. Другими словами, возбуждение одиночного нейрона моторной коры обычно вызывает специфическое движение, а не сокращение определенной мышцы. Для этого нейрон возбуждает систему мышц, каждая из которых вносит собственный вклад в направление и силу мышечного движения.

Премоторная область

Премоторная область, также показанная на рис. 55–1, лежит на расстоянии 1–3 см впереди от первичной моторной коры, распространяясь вниз в сильвиеву щель и вверх к продольной щели. Здесь она граничит с дополнительной моторной областью, функции которой подобны функциям премоторной коры. Топографическая организация премоторной коры в грубом приближении — такая же, как первичной моторной коры, с областями для лица и рта, расположенными наиболее латерально, и областями для кисти, руки, туловища и ног — в направлении вверх.

Нервные сигналы, генерируемые в премоторной области, вызывают гораздо более сложные комплексы движений, чем разрозненные движения, генерируемые в первичной моторной коре: например, располагать верхний плечевой пояс и руки так, чтобы соответствующим образом ориентировать кисти рук для выполнения специфических задач. С целью достижения этого результата самая передняя часть премоторной области сначала создает прообраз общего мышечного движения, которое должно выполняться. Затем в задней части премоторной коры этот прообраз возбуждает каждый последовательный двигательный акт, необходимый для достижения цели. Задняя часть премоторной коры посылает свои сигналы к первичной моторной коре либо непосредственно для возбуждения специфических мышц, либо через базальные ганглии и таламус. Таким образом, премоторная кора, базальные ганглии, таламус и первичная моторная кора составляют общую сложную систему контроля сложных программ координированной двигательной активности.

Дополнительная моторная область

Дополнительная моторная область имеет, однако, иную топографическую организацию для контроля двигательной функции. Эта область лежит главным образом в продольной щели большого мозга, но занимает также несколько

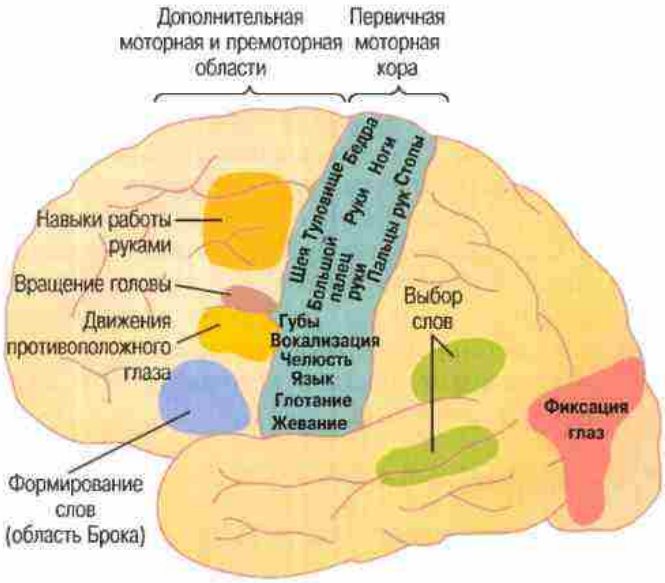


Рис. 55–3

Представительство разных мышц тела в моторной коре и локализация других областей коры, ответственных за специфические типы двигательной активности

сантиметров верхней поверхности лобной коры. Сокращения, вызываемые стимуляцией этой области, — часто не односторонние, а двусторонние. Например, стимуляция ведет к одновременному сжиманию кистей обеих рук; такие движения, вероятно, являются рудиментарной функцией кистей, необходимой для лазания. В целом эта область функционирует совместно с премоторной корой для обеспечения общей двигательной активности, необходимой для поддержания равновесия, фиксации определенных сегментов тела, позных движений головы и глаз и других, лежащих в основе более тонкого двигательного контроля рук и кистей премоторной областью и первичной моторной корой.

Некоторые специализированные области двигательного контроля, обнаруженные в моторной коре человека

Нейрохирурги обнаружили у человека несколько высокоспециализированных моторных областей коры большого мозга (рис. 55–3), которые контролируют специфические двигательные функции. Локализация этих регионов была установлена либо путем электрической стимуляции, либо на основании данных о выпадении моторных функций при деструктивных поражениях определенных корковых областей. Некоторые из наиболее важных регионов следующие.

Область Брока и речь. На рис. 55–3 показана премоторная область, обозначенная «формирование слов» и лежащая непосредственно впереди первичной моторной коры и прямо над сильвиевой щелью. Эту область называют *областью Брока.* Ее поражение не лишает человека возможности издавать некоординированные звуки, восклицания или изредка такие простые слова, как «нет» или «да», но делает невозможным произнесение целых слов. Корковая область, тесно связанная с областью Брока, обеспечивает также соответствующую дыхательную функцию, благодаря которой одновременно с движениями рта и языка во время речи происходит дыхательная активация голосовых связок. Таким образом, активность премоторной зоны, связанная с речью, весьма сложная.

Поле регуляции для произвольных движений глаз. В премоторной области, непосредственно выше области Брока, есть участок для регуляции произвольных движений глаз. При поражении этой области человек не может *произвольно* направлять взор на различные объекты. Вместо этого проявляется тенденция к непроизвольной фиксации глаз на определенных объектах — эффект, контролируемый сигналами из затылочной зрительной коры (см. главу 51). Эта лобная область также контролирует движения век, например мигание.

Область вращения головы. Электрическая стимуляция моторной ассоциативной области, расположенной несколько выше, вызывает поворот головы. Эта область тесно связана с областью движения глаз; она поворачивает голову в направлении определенных объектов.

Область для тонкой работы руками (моторный центр праксиса). В премоторной коре непосредственно перед первичной моторной корой есть область, которую нейрохирурги определили как важную для ручных навыков (область кистей и пальцев рук). При разрушении этой области опухолью или по другим причинам движения кистей рук становятся некоординированными и нецеленаправленными. Такое состояние называют *моторной апраксией.*

Передача сигналов от моторной коры к мышцам

Двигательные сигналы передаются непосредственно от коры к спинному мозгу через *кортикоспинальный тракт* и опосредованно — через множество вспомогательных путей, вовлекающих *базальные ганглии, мозжечок* и разные *ядра ствола мозга.* В целом прямые пути имеют отношение к более изолированным и детальным движениям, особенно кистей и пальцев рук.

Кортикоспинальный (пирамидный) тракт

Наиболее важным из путей, выходящих из моторной коры, является показанный на рис. 55–4 *кортикоспинальный тракт,* который называют

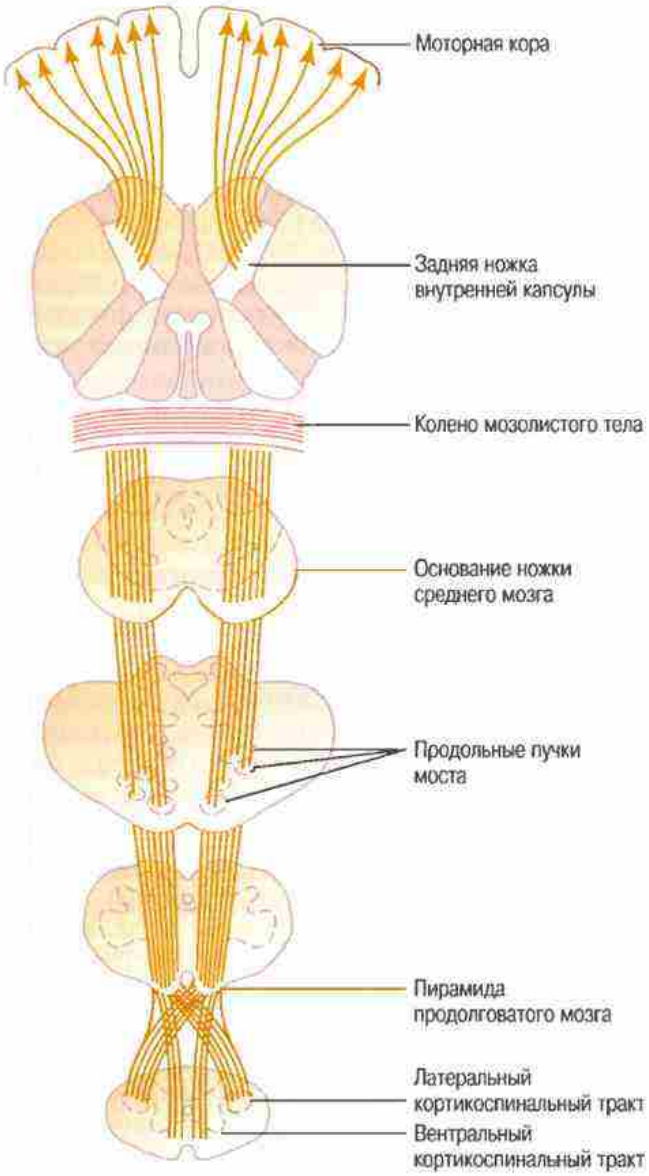


Рис. 55–4

Кортикоспинальный (пирамидный) тракт [Ranson S.W., Clark S.L. Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959]

также *пирамидным трактом*. Примерно 30% волокон кортикоспинального тракта исходят из первичной моторной коры, 30% — от премоторной и дополнительной моторной коры, а 40% — от соматосенсорных областей, расположенных позади центральной борозды.

После выхода из коры тракт проходит через заднюю ножку внутренней капсулы (между хвостатым ядром и скорлупой базальных ганглиев) и спускается вниз через ствол мозга, формируя *пирамиды продолговатого мозга*. Основная часть волокон пирамидного тракта в нижней части продолговатого мозга перекрещивается, переходя на противоположную сторону и спускаясь в составе *латеральных кортикоспинальных трактов* спинного мозга. В основном эти волокна формируют синапсы на вставочных нейронах промежуточных областей серого вещества спинного мозга. Часть волокон заканчиваются на сенсорных релейных (переключающих) нейронах в задних рогах, и очень небольшое число волокон синаптически связаны непосредственно с передними мотонейронами, которые вызывают сокращение мышц.

Небольшая часть кортикоспинальных волокон не переходит на противоположную сторону в продолговатом мозге, а проходит по той же стороне (ипсилатерально) спинного мозга в *вентральных кортикоспинальных трактах*. Многие из волокон, если не большинство, в итоге тоже переходят на другую сторону спинного мозга на уровне шейных или верхних грудных сегментов. Эти волокна, возможно, связаны с регуляцией билатеральных позных движений, управляемых дополнительной моторной корой.

Наиболее впечатляющей является популяция крупных мякотных волокон пирамидного тракта со средним диаметром 16 мкм. Эти волокна исходят от *гигантских пирамидных клеток*, называемых *клетками Беца*, которые обнаруживаются только в первичной моторной коре. Диаметр клеток Беца — примерно 60 мкм, а их волокна проводят импульсы к спинному мозгу со скоростью около 70 м/сек (наибольшая скорость проведения сигналов от головного к спинному мозгу). В каждом кортикоспинальном тракте примерно 34000 волокон от клеток Беца. Общее число волокон в каждом тракте — более 1 млн, и эти крупные волокна составляют лишь 3% общего числа, а остальные 97% представлены в основном волокнами диметром менее 4 мкм, которые проводят фоновые тонические сигналы в двигательные области спинного мозга.

Другие пути волокон от моторной коры. Моторная кора дает начало большому числу дополнительных, главным образом тонких, волокон, которые идут к глубоким регионам большого мозга и мозгового ствола, включая следующие.

1. Аксоны гигантских клеток Беца посылают короткие коллатерали к самой коре. Считают, что эти коллатерали тормозят прилежащие регионы коры, когда разряжаются клетки Беца, «обостряя» таким образом границы возбудительного сигнала.
2. Большое число волокон проходит от моторной коры в *хвостатое ядро* и *скорлупу*. Отсюда дополнительные пути идут в ствол мозга и спинной мозг, что обсуждается в следующей главе, главным образом для регуляции сокращений постуральных мышц тела.
3. Умеренное количество двигательных волокон идут к *красному ядру* среднего мозга. От них волокна проходят вниз к спинному мозгу по *руброспинальному тракту*.
4. Умеренное число двигательных волокон заходят в *ретикулярную формацию* и *вестибулярные ядра* ствола мозга; отсюда сигналы идут к спинному мозгу по *ретикуломозжечковым* и *вестибуломозжечковым* трактам.

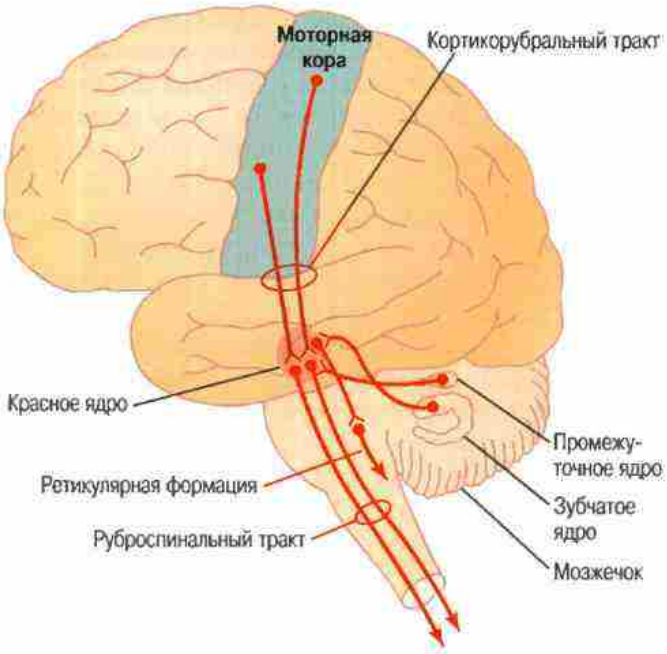


Рис. 55–5

Кортикоруброспинальный путь двигательного контроля; показана также связь этого пути с мозжечком

5. Огромное количество моторных волокон синаптически прерываются в ядрах моста, которые дают начало *мостомозжечковым волокнам*, несущим сигналы в полушария мозжечка.
6. Коллатерали также заканчиваются в *ядрах нижней оливы* и отсюда вторичные *оливомозжечковые волокна* передают сигналы к множественным областям мозжечка.

Таким образом, каждый раз, когда сигнал передается вниз к спинному мозгу для вызова двигательной активности, базальные ганглии, ствол мозга и мозжечок получают мощные сигналы от кортикоспинальной системы.

Входы в моторную кору

Функции моторной коры регулируются главным образом сигналами от соматосенсорной системы, но в определенной степени также сигналами от других сенсорных систем, например от органов слуха и зрения. Сразу после получения сенсорной информации моторная кора совместно с базальными ганглиями и мозжечком обеспечивает соответствующую двигательную активность. Наиболее важные входы в моторную кору следующие.

1. Подкорковые нервные волокна от прилежащих регионов коры большого мозга, особенно от: (а) соматосенсорных областей теменной коры; (б) прилежащих областей лобной коры, расположенных впереди моторной коры; (в) зрительной и слуховой коры.
2. Подкорковые волокна, поступающие в составе мозолистого тела от противоположного полушария большого мозга. Эти волокна связывают корреспондирующие области коры двух полушарий мозга.
3. Соматосенсорные волокна, приходящие непосредственно от вентробазального комплекса таламуса, передают главным образом сигналы с периферии тела от кожных тактильных рецепторов и от рецепторов суставов и мышц.
4. Нервные тракты от вентролатеральных и передневентральных ядер таламуса, которые, в свою очередь, получают сигналы от мозжечка и базальных ганглиев. Эти нервные волокна посылают сигналы, необходимые для координации двигательных регуляторных функций моторной коры, базальных ганглиев и мозжечка.
5. Волокна от внутрипластинчатых ядер таламуса, регулирующие общий уровень возбудимости моторной коры и возбудимость большинства других регионов коры большого мозга.

Красные ядра — альтернативный путь передачи сигналов из коры к спинному мозгу

Красное ядро, расположенное в среднем мозге, функционирует в тесной связи с кортикоспинальным трактом. Как показано на рис. 55–5, ядро получает большое число волокон непосредственно от первичной моторной коры через *кортикорубральный тракт*, а также множество коллатералей от кортикоспинального тракта, когда он проходит через средний мозг. Эти волокна формируют синапсы в нижней, *крупноклеточной* (*магноцеллюлярной*) части красного ядра, где находятся крупные нейроны, по размерам схожие с клетками Беца в моторной коре. Эти нейроны дают начало *руброспинальному тракту*, который переходит на противоположную сторону в нижней части ствола мозга и спускается в боковые столбы спинного мозга, следуя в непосредственной близости к кортикоспинальному тракту и впереди него.

Руброспинальные волокна заканчиваются в основном на вставочных нейронах промежуточных областей серого вещества спинного мозга вместе с кортикоспинальными волокнами, а некоторые из руброспинальных волокон формируют синапсы непосредственно на передних мотонейронах, как и некоторые кортикоспинальные волокна. Красное ядро также тесно связано с мозжечком, подобно связям между мозжечком и моторной корой.

Функции кортикоруброспинальной системы. Крупноклеточная часть красного ядра имеет соматографическое представительство всех мышц тела, как и моторная кора. Следовательно, точечная стимуляция этой части красного ядра вызывает сокращение одиночной мышцы или небольшой группы мышц. Однако тонкость представительства разных мышц гораздо меньше, чем в моторной коре, особенно для человека, поскольку размеры красного ядра у людей относительно невелики.

Кортикоруброспинальный путь функционирует в качестве вспомогательного пути для передачи относительно обособленных сигналов от моторной коры к спинному мозгу. Если кортикоспинальные волокна разрушаются при полной сохранности кортикоруброспинального пути, отдельные движения могут осуществляться, однако резко нарушается регуляция тонких движений пальцев рук и кистей. Движения запястья еще возможны, что не происходит в случае, если кортикоруброспинальный путь также блокируется.

Следовательно, путь через красное ядро к спинному мозгу связан с кортикоспинальной системой. Более того, руброспинальный тракт лежит в боковых столбах спинного мозга вместе с кортикоспинальным трактом и заканчивается на вставочных и моторных нейронах, контролирующих дистальные мышцы конечностей. В связи с этим кортикоспинальный и руброспинальный тракты вместе называют *латеральной моторной системой спинного мозга* в отличие от вестибулоретикулоспинальной системы, лежащей медиально в спинном мозге, которую называют *медиальной моторной системой спинного мозга.*

Экстрапирамидная двигательная система

Термин «*экстрапирамидная двигательная система*» широко используют в клинических кругах для обозначения всех отделов головного мозга, которые участвуют в двигательном контроле, но не являются частью прямой кортикоспинальной пирамидной системы. Сюда входят пути через базальные ганглии, ретикулярную формацию ствола мозга, вестибулярные ядра и часто — через красные ядра. Это всеобъемлющая и многообразная группа областей нервной системы, контролирующих двигательные функции, что так называемой экстрапирамидной системе как целостной системе трудно приписать специфические нейрофизиологические функции. По этой причине термин «экстрапирамидная двигательная система» все реже используют как в клинике, так и в физиологии.

Возбуждение двигательных областей спинного мозга первичной моторной корой и красным ядром

Нейроны моторной коры организованы в вертикальные колонки. В главах 47 и 51 указывалось, что клетки соматосенсорной и зрительной коры организованы в *вертикальные колонки.* Клетки моторной коры также собраны в вертикальные колонки, диаметр которых составляет долю миллиметра; одна колонка включает тысячи нейронов.

Каждая колонка клеток функционирует как единое целое, обычно стимулируя группу мышц-синергистов, а иногда лишь одну мышцу. Кроме того, как и вся кора большого мозга, колонка имеет 6 отдельных слоев клеток. Все пирамидные клетки, дающие начало кортикоспинальным волокнам, лежат в 5 слое клеток от поверхности коры, а сигналы входят в колонку через 2–4 слои; 6 слой дает начало основной части волокон, которые связывают колонку с другими регионами самой коры большого мозга.

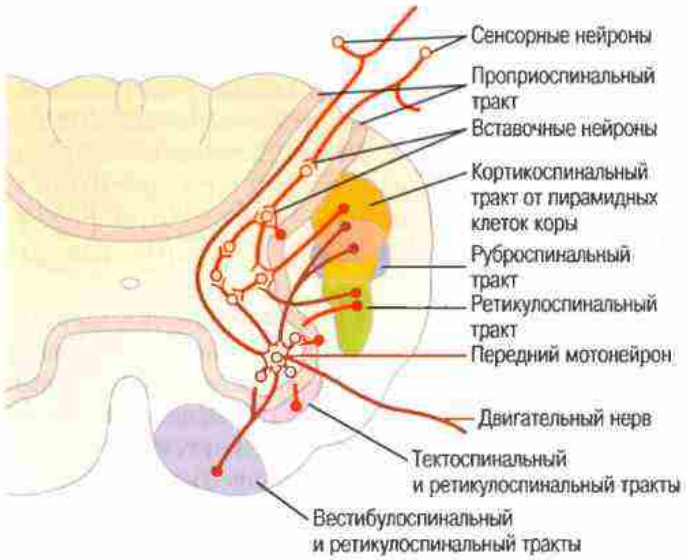


Рис. 55–6

Конвергенция различных двигательных регуляторных путей на передних мотонейронах

Функция каждой колонки нейронов. Нейроны каждой колонки действуют как интегративная система обработки данных, использующая информацию от множества источников, на основании которой формируется ответ на «выходе» из колонки. Кроме того, каждая колонка может функционировать как усилительная система, стимулируя одновременно большое число пирамидных волокон, связанных с одной мышцей или с мышцами-синергистами. Это важно, поскольку стимуляция одиночной пирамидной клетки редко может возбудить мышцу. Обычно для вызова сокращения определенной мышцы нужно, чтобы одновременно или в быстрой последовательности возбудились 50–100 пирамидных клеток.

Динамические и статические сигналы, передаваемые пирамидными нейронами. Если для запуска быстрого сокращения к мышце посылается сильный сигнал, то дальнейшее длительное поддержание сокращения может обеспечить гораздо более слабый продолжительный сигнал. Это обычный характер возбуждения, обеспечивающий мышечные сокращения. Для этого каждая колонка клеток возбуждает две популяции пирамидных нейронов, одну из которых называют

динамическими нейронами, а другую — *статическими нейронами*. В течение короткого периода в начале сокращения интенсивно возбуждаются динамические нейроны, вызывая начальное *быстрое развитие силы*. Затем статические нейроны возбуждаются с гораздо меньшей частотой и, продолжая возбуждаться с этой частотой, *поддерживают силу* сокращения так долго, как это необходимо.

Нейроны красного ядра имеют подобные динамические и статические характеристики, за исключением того, что в красном ядре больше процент динамических нейронов, а в первичной моторной коре больше процент статических нейронов. Возможно, это объясняется тем, что красное ядро тесно связано с мозжечком, а мозжечок играет важную роль в быстрой инициации мышечного сокращения, как объясняется в следующей главе.

Соматосенсорная обратная связь с моторной корой помогает контролировать точность мышечных сокращений

Когда сигналы от моторной коры вызывают сокращение мышц, соматосенсорные сигналы от активированных регионов возвращаются к нейронам моторной коры, инициирующим действие. Большинство этих соматосенсорных сигналов возникают в: (1) мышечных веретенах; (2) сухожильных органах мышечных сухожилий; (3) тактильных рецепторах кожи над мышцей. Эти соматические сигналы через положительную обратную связь часто вызывают усиление мышечных сокращений следующим образом. В случае мышечных веретен, если интрафузальные мышечные волокна веретен сокращаются сильнее, чем крупные волокна скелетных мышц, центральные части веретен растягиваются и, следовательно, возбуждаются. Затем сигналы от этих веретен быстро возвращаются к пирамидным клеткам моторной коры, сообщая им, что крупные мышечные волокна сокращаются недостаточно сильно. Пирамидные клетки сильнее возбуждают мышцы, помогая им «догнать» сокращение мышечных веретен. В случае тактильных рецепторов, если при мышечном сокращении кожа придавливается к объекту, например при обхватывании пальцами сжимаемого в кулаке предмета, сигналы от кожных рецепторов могут, если это необходимо, вызвать дальнейшее возбуждение мышц и, следовательно, усиление сжимающего действия кисти.

Стимуляция спинальных мотонейронов

На рис. 55–6 показано поперечное сечение спинного мозга, демонстрирующее: (1) множество моторных и сенсомоторных регулирующих трактов, входящих в этот сегмент спинного мозга; (2) типичный передний мотонейрон в середине серого вещества переднего рога. Кортикоспинальный и руброспинальный тракты лежат в задней части боковых столбов белого вещества. Эти волокна заканчиваются в основном на вставочных нейронах промежуточной области серого вещества спинного мозга.

В области шейного утолщения спинного мозга, где представлены нейроны, иннервирующие мышцы кисти и пальцы, большое число кортикоспинальных и руброспинальных волокон заканчиваются непосредственно на передних мотонейронах, таким образом обеспечивая прямой путь от головного мозга для активации мышечных сокращений. Это согласуется с тем фактом, что первичная моторная кора имеет очень высокую степень представительства для тонкой регуляции движений кистей, пальцев, и особенно — больших пальцев рук.

Двигательные акты, возбуждаемые центрами спинного мозга. Вернувшись к главе 54, вспомним, что спинной мозг может обеспечить некоторые специфические рефлекторные двигательные акты в ответ на стимуляцию сенсорных нервов. Многие из этих движений также важны при возбуждении передних мотонейронов спинного мозга сигналами из головного мозга. Например, рефлекс на растяжение осуществляется постоянно. Он помогает сглаживать любые осцилляции мышечных сокращений, инициируемых головным мозгом. Вероятно, этот ре-

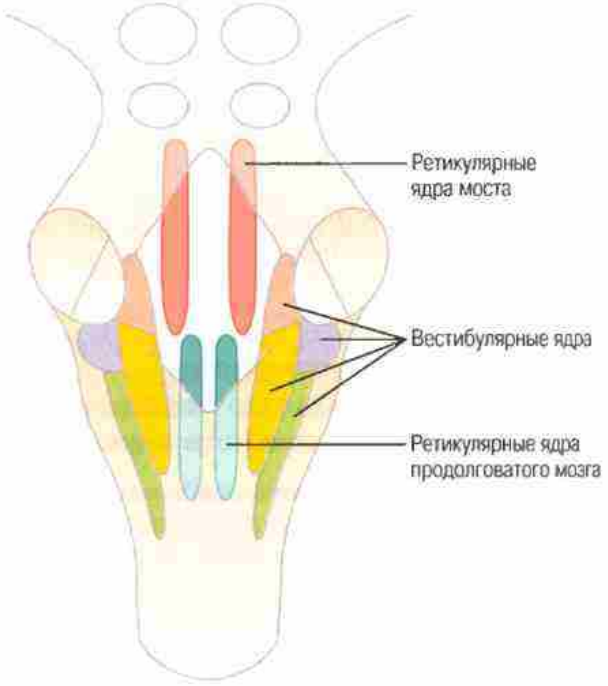


Рис. 55–7

Локализация ретикулярных и вестибулярных ядер в стволе мозга

флекс обеспечивает также, по крайней мере частично, движущую силу, необходимую для вызова мышечных сокращений, если интрафузальные волокна мышечных веретен сокращаются сильнее, чем крупные волокна скелетных мышц. При этом возбуждается рефлекторное «самоусиление» стимуляции мышц в дополнение к их центральной стимуляции кортикоспинальными волокнами.

Кроме того, когда сигналы из головного мозга возбуждают мышцу, обычно нет необходимости посылать одновременно тормозные сигналы, расслабляющие мышцу-антагонист. Это достигается с помощью контура *реципрокной иннервации*, который всегда присутствует в спинном мозге для координации деятельности антагонистических пар мышц.

Наконец, командными сигналами из головного мозга могут активироваться любые другие рефлекторные механизмы спинного мозга, например рефлексы отдергивания, шагания на месте и ходьбы, чесания и поддержания позы. Таким образом, простые управляющие сигналы головного мозга могут инициировать много нормальных двигательных актов, особенно для таких функций, как ходьба и принятие телом различных поз.

Результат поражения моторной коры или кортикоспинального пути. Инсульт. Обычно система регуляции движений страдает при патологии, которую называют *инсультом* (ударом). Это бывает либо при разрыве кровеносного сосуда, что ведет к кровоизлиянию в мозг, либо при тромбозе одной из основных артерий, снабжающих мозг кровью. В любом случае в результате происходит нарушение кровоснабжения коры или кортикоспинального тракта в месте его прохождения через внутреннюю капсулу между хвостатым ядром и скорлупой. Кроме того, проводили эксперименты на животных с избирательным удалением различных частей моторной коры.

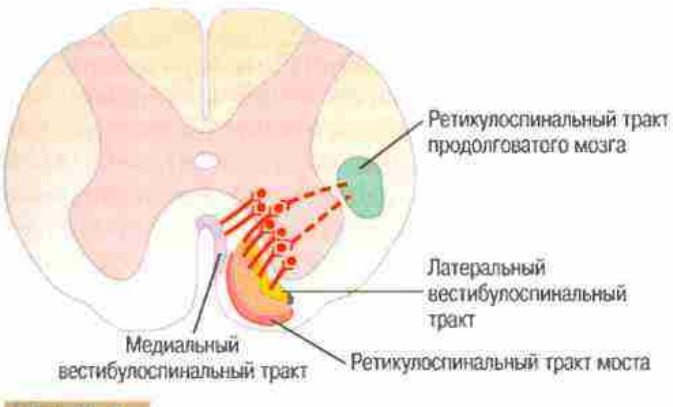


Рис. 55–8

Вестибулоспинальные и ретикулоспинальные тракты, нисходящие в спинной мозг для возбуждения (сплошные линии) и торможения (пунктирные линии) передних мотонейронов, иннервирующих мускулатуру оси тела

Удаление части первичной моторной коры (пирамидной области). Удаление части первичной моторной коры (области, содержащей гигантские пирамидные клетки Беца) вызывает различные степени паралича представленных в этой части коры мышц. Если расположенное ниже хвостатое ядро и прилежащие двигательные области (премоторная и дополнительная кора) не поражены, грубые позные движения и фиксирующие движения конечностей еще могут осуществляться, но *теряется произвольная регуляция изолированных движений дистальных сегментов конечностей, особенно кистей и пальцев рук.* Это не значит, что мышцы кистей и пальцев рук не могут сокращаться; скорее, *исчезает возможность контролировать их тонкие движения.* На основании этих наблюдений можно заключить, что пирамидная область необходима для произвольного запуска четко регулируемых движений, особенно кистей и пальцев рук.

Мышечная спастичность, возникающая при обширных поражениях областей, прилежащих к моторной коре. Первичная моторная кора в норме оказывает постоянное тоническое стимулирующее влияние на мотонейроны спинного мозга; когда этот стимулирующий эффект удаляется, возникает *гипотония.* Большинство поражений моторной коры, особенно при *инсульте*, вовлекают не только первичную моторную кору, но и прилежащие части головного мозга, например базальные ганглии. В этих случаях почти всегда развивается *спазм мышц* в соответствующих мышечных областях на *противоположной стороне* тела (поскольку двигательные пути переходят на противоположную сторону). Мышечный спазм связан в основном с поражением вспомогательных путей от непирамидных частей моторной коры. Эти пути в норме тормозят вестибулярные и ретикулярные двигательные ядра ствола мозга. Когда эти ядра лишаются тормозного влияния, они становятся спонтанно активными и вызывают чрезмерный спастический тонус в соответствующих мышцах, что мы подробнее обсудим далее в этой главе. Такая спастичность обычно сопровождает инсульт у человека.

Роль ствола мозга в регуляции двигательных функций

Ствол мозга состоит из *продолговатого мозга, моста* и *среднего мозга.* С одной стороны, он является распространением спинного мозга вверх, в полость черепа, поскольку содержит моторные и сенсорные ядра, выполняющие двигательные и чувствительные функции для областей лица и головы, так же, как спинной мозг осуществляет такие функции в отношении регионов тела, расположенных ниже шеи. Но с другой стороны, ствол мозга обладает собственной «квалификацией», поскольку он обеспечивает многие важные функции организма:

1) регуляцию дыхания;

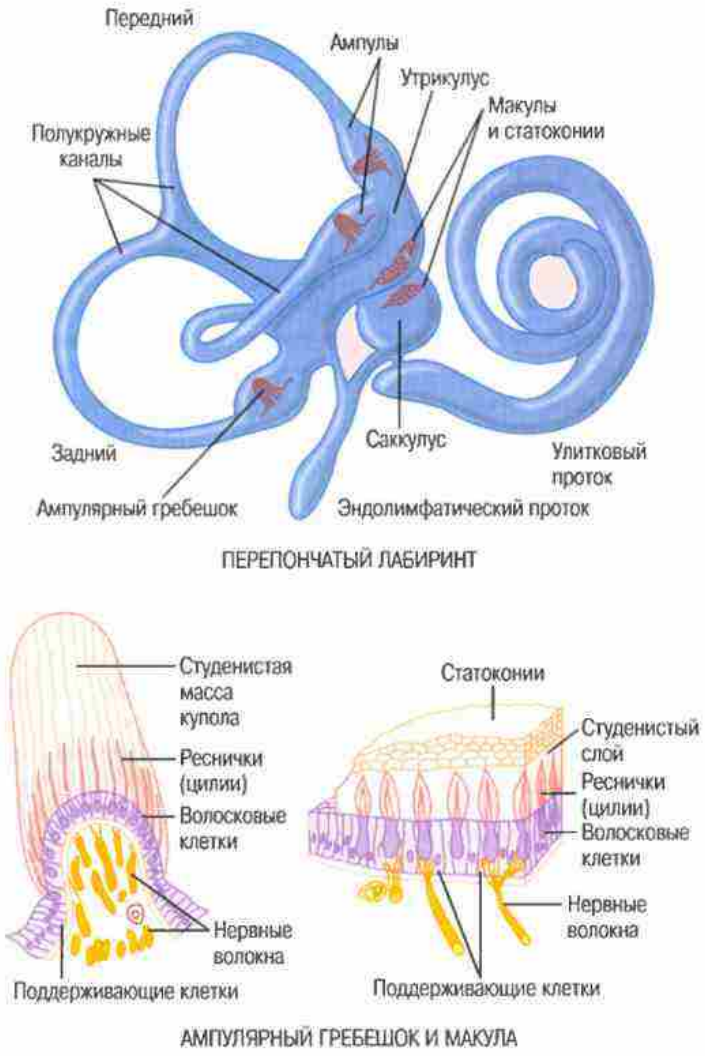


Рис. 55–9

Перепончатый лабиринт и организация ампулярного гребешка и макулы

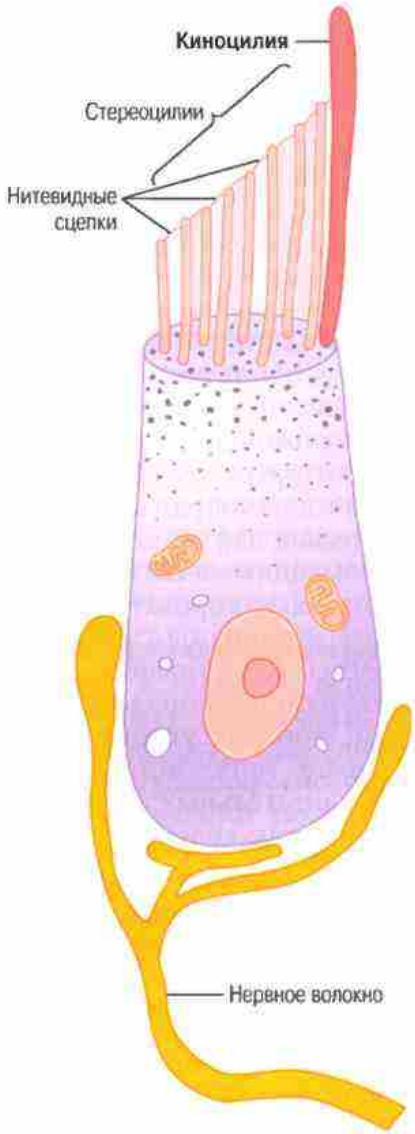


Рис. 55–10

Волосковая клетка аппарата равновесия и ее синаптические связи с вестибулярным нервом

2) регуляцию сердечно-сосудистой системы;
3) регуляцию функции желудочно-кишечного тракта;
4) регуляцию многих стереотипных движений тела;
5) регуляцию равновесия;
6) регуляцию движений глаз.

Наконец, ствол мозга служит промежуточной станцией для управляющих сигналов от высших нервных центров. В следующих разделах мы обсудим роль ствола мозга в регуляции движений и равновесия тела. Особенно важны для этих целей *ретикулярные* и *вестибулярные ядра* мозгового ствола.

Удержание тела от действия силы тяжести — роль ретикулярных и вестибулярных ядер

На рис. 55–7 показана локализация ретикулярных и вестибулярных ядер в стволе мозга.

Возбудительно-тормозной антагонизм между ретикулярными ядрами моста и продолговатого мозга

Ретикулярные ядра подразделяют на две основные группы: (1) *ретикулярные ядра моста*, расположенные несколько сзади и латерально в области моста и распространяющиеся в средний мозг; (2) *ретикулярные ядра продолговатого мозга*, которые идут вдоль всего продолговатого мозга и лежат впереди и медиально, у средней линии. Эти две группы ядер — в основном функциональные антагонисты, при этом ядра моста антигравитационные мышцы возбуждают, а ядра продолговатого мозга их расслабляют.

Ретикулярная система моста. Ретикулярные ядра моста посылают возбуждающие сигналы к спинному мозгу по *ретикулоспинальному тракту моста*, идущему вдоль переднего столба спинного мозга, как показано на рис. 55–8. Волокна

этого пути заканчиваются на медиальных передних мотонейронах, иннервирующих осевые мышцы тела, которые помогают противостоять действию силы тяжести, т.е. мышцы, выпрямляющие позвоночник, и мышцы-разгибатели конечностей.

Ретикулярные ядра моста имеют высокую степень естественной возбудимости. Кроме того, они получают мощные возбуждающие сигналы от вестибулярных ядер, а также от глубоких ядер мозжечка. Следовательно, при отсутствии противодействия ретикулярной системы продолговатого мозга ретикулярная возбуждающая система моста вызывает такое мощное возбуждение антигравитационных мышц тела, что четвероногое животное, если ему придать вертикальное положение, может «стоять», противодействуя силе тяжести, без каких-либо сигналов от вышележащих уровней головного мозга.

Ретикулярная система продолговатого мозга. Ретикулярные ядра продолговатого мозга проводят *тормозные* сигналы к тем же антигравитационным передним мотонейронам по другому пути — *ретикулоспинальному тракту продолговатого мозга*, который расположен в боковом столбе спинного мозга, как показано на рис. 55–8. Ретикулярные ядра продолговатого мозга получают мощные входные коллатерали от: (1) кортикоспинального тракта; (2) руброспинального тракта; (3) других моторных путей. В норме они активируют тормозную ретикулярную систему продолговатого мозга, уравновешивая возбудительные влияния ретикулярной системы моста, и при нормальных условиях мышцы тела имеют нормальный тонус.

Однако некоторые сигналы от вышерасположенных областей головного мозга могут затормозить систему продолговатого мозга при необходимости возбуждения мостовой системы для обеспечения вертикального положения тела. В других случаях возбуждение ретикулярной системы продолговатого мозга может тормозить антигравитационные мышцы в некоторых частях тела, чтобы позволить этим частям тела выполнить специфические двигательные функции. Возбуждающие и тормозные ретикулярные ядра составляют регулируемую систему, которая управляется моторными сигналами от коры большого мозга и других областей, чтобы обеспечить необходимые тонические сокращения мышц для противодействия силе тяжести при стоянии и, когда требуется, тормозить соответствующие группы мышц для выполнения других двигательных функций.

Роль вестибулярных ядер в возбуждении антигравитационных мышц

Все *вестибулярные ядра* (см. рис. 55–7) функционируют вместе с ретикулярными ядрами моста

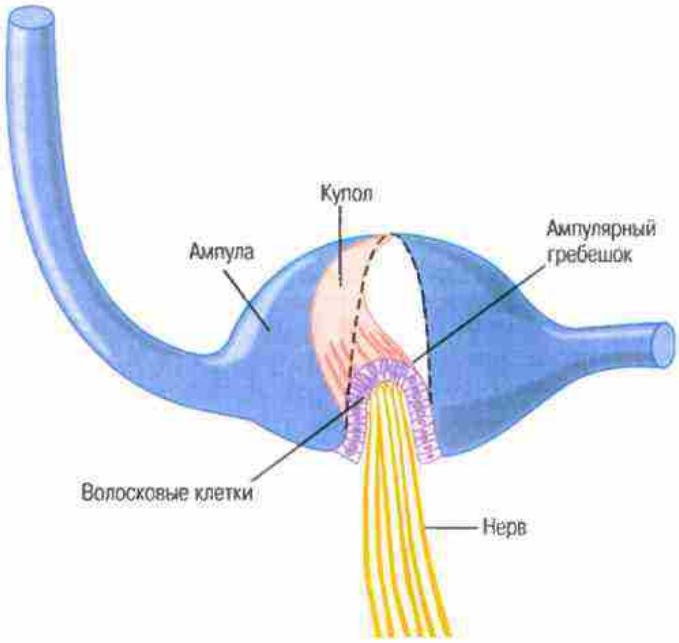


Рис. 55–11

Движение купола и погруженных в него волосков в начале вращения

для управления антигравитационными мышцами. Вестибулярные ядра посылают сильные возбуждающие сигналы к антигравитационным мышцам по *латеральному и медиальному вестибулоспинальным трактам*, расположенным в переднем столбе спинного мозга (см. рис. 55–8). Без этой поддержки вестибулярных ядер мостовая ретикулярная система потеряла бы бóльшую часть своего возбуждающего влияния на осевые антигравитационные мышцы.

Специфическая роль вестибулярных ядер, однако, состоит в *избирательной* регуляции возбуждения различных антигравитационных мышцах для подержания равновесия *в ответ на сигналы от вестибулярного аппарата.* Мы обсудим это подробно далее.

У децеребрированного животного развивается спастическая ригидность. Когда ствол мозга животного пересекают ниже уровня середины среднего мозга так, чтобы интактными остались ретикулярные системы моста и продолговатого мозга, а также вестибулярная система, развивается состояние, называемое *децеребрационной ригидностью.* При этом ригидность развивается не во всех мышцах тела, а в антигравитационных мышцах шеи и туловища и в разгибателях ног.

Причиной децеребрационной ригидности является блокада сильного влияния коры большого мозга, красных ядер и базальных ганглиев на ретикулярные ядра продолговатого мозга. Без этого влияния тормозное действие ретикулярной формации продолговатого мозга не проявляется, и мощная гиперактивность возбуждающей системы моста ведет к развитию ригидности. Мы увидим далее, что при других поражениях двига-

тельных систем мозга, особенно системы базальных ганглиев, причины ригидности могут быть иными.

Вестибулярные ощущения и поддержание равновесия

Вестибулярный аппарат

Вестибулярный аппарат (рис. 55–9) — сенсорный орган равновесия. Он погружен в систему костных трубок и полостей, называемых *костным лабиринтом* и расположенных в каменистой части (пирамиде) височной кости. Внутри этой системы находятся перепончатые трубки и полости, называемые *перепончатым лабиринтом.* Перепончатый лабиринт (верхняя часть рис. 55–9) является функциональной частью вестибулярного аппарата. Он состоит в основном из *улитки* (улитковый проток), трех *полукружных каналов* и двух больших камер, *эллиптического* (утрикулус) и *сферического* (саккулус) *мешочков.* Улитка — главный сенсорный орган слуха (см. главу 52), практически не связанный с равновесием. Однако *полукружные каналы, утрикулус* и *саккулус* — важные составные части механизма равновесия.

Макулы — сенсорные органы эллиптического и сферического мешочков для определения ориентации головы по отношению к силе тяжести. Как показано в верхней части рис. 55–9, на внутренней поверхности и эллиптического, и сферического мешочков имеется небольшая сенсорная область диаметром чуть больше 2 мм, называемая *пятном,* или *макулой. Макула утрикулуса* расположена на его внутренней поверхности, в основном в *горизонтальной плоскости,* и играет важную роль для определения ориентации головы при ее вертикальном положении. Наоборот, *макула саккулуса* лежит главным образом в *вертикальной плоскости* и сигналит об ориентации головы, когда человек лежит.

Каждое пятно покрыто студенистой массой, в которую погружено много небольших кристаллов карбоната кальция, называемых *статокониями,* или *отолитами.* Кроме того, в макуле имеются тысячи *волосковых клеток,* одна из которых показана на рис. 55–10; *реснички* (*цилии*) этих клеток выступают в студенистый слой. Основание и боковые поверхности волосковых клеток синаптически связаны с окончаниями сенсорных волокон *вестибулярного нерва.*

Удельный вес обызвествленных статоконий в 2–3 раза выше удельного веса окружающей жидкости и тканей. Вес статоконий сгибает реснички в направлении действия силы тяжести.

Чувствительность волосковых клеток к направлению. Киноцилия. Каждая волосковая клетка имеет 50–70 не-

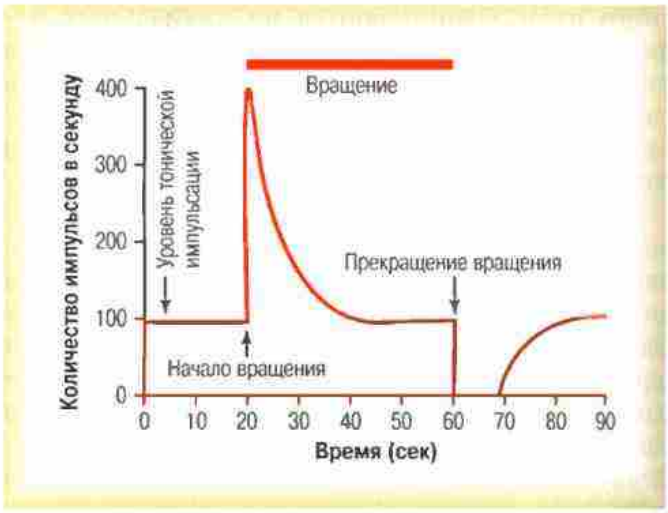


Рис. 55–12

Реакция волосковой клетки при стимуляции полукружного канала в начале вращения, а затем — в момент прекращения вращения

больших ресничек, называемых *стереоцилиями,* и одну большую ресничку — *киноцилию* (см. рис. 55–10). Киноцилия всегда расположена с одной стороны клетки, а стереоцилии постепенно становятся короче по направлению к другой стороне клетки. Мельчайшие *нитевидные сцепки,* почти невидимые даже в электронный микроскоп, связывают верхушку каждой стереоцилии с соседней, более длинной стереоцилией и в итоге — с киноцилией. Благодаря этим сцепкам при отклонении стереоцилий и киноцилии в сторону киноцилии *нитевидные сцепки* тянут стереоцилии одну за другой, оттягивая их наружу от тела клетки. Это открывает несколько сотен заполненных жидкостью каналов в мембране нервной клетки вокруг оснований стереоцилий. В результате создается возможность проведения через мембрану большого количества положительных ионов, которые текут в клетку из окружающей эндолимфатической жидкости, вызывая *деполяризацию мембраны рецептора.* Наоборот, отклонение пучка стереоцилий в противоположном направлении (от киноцилии) уменьшает натяжение сцепок; это закрывает ионные каналы, что ведет к *гиперполяризации рецептора.*

В условиях покоя по нервным волокнам, идущим от волосковых клеток, постоянно проводятся импульсы с частотой примерно 100 имп/сек. Когда стереоцилии отклоняются в направлении киноцилии, поток импульсов усиливается до нескольких сотен в секунду; наоборот, отклонение ресничек в направлении от киноцилии уменьшает поток импульсов, часто выключая его полностью. Следовательно, когда ориентация головы в пространстве изменяется и вес статоконий отклоняет реснички, соответствующие сигналы передаются к головному мозгу для регуляции равновесия.

В каждой макуле каждая из волосковых клеток ориентирована в определенном направлении, поэтому одни из этих клеток стимулируются при наклоне головы вперед, другие — при отклонении головы назад, третьи — при отклонении в одну сторону и т.д. Следовательно, для каждой ориентации головы в гравитационном поле в нервных волокнах, идущих от макулы, возникает разный «рисунок» возбуждения. Именно этот «рисунок» информирует мозг об ориентации головы в пространстве.

Полукружные каналы. Три полукружных канала в каждом вестибулярном аппарате, известные как *передний*, *задний* и *латеральный* (*горизонтальный*) *полукружные каналы*, расположены под прямым углом друг к другу так, что представляют все три плоскости пространства. Когда голова наклонена вперед приблизительно на 30°, латеральные полукружные каналы лежат примерно горизонтально по отношению к поверхности Земли, передние каналы — в вертикальных плоскостях, которые проецируются *вперед* и *на 45° наружу*, тогда как задние каналы расположены в вертикальных плоскостях, направленных *назад* и *на 45° наружу*.

Каждый полукружный канал имеет расширение на одном из его концов, которое называют *ампулой*; и каналы, и ампула наполнены жидкостью, называемой *эндолимфой*. Ток этой жидкости через один из каналов и его ампулу возбуждает сенсорный орган ампулы следующим образом. На рис. 55–11 виден небольшой гребешок, имеющийся в каждой ампуле, который называют *ампулярным гребешком*. Сверху этот гребешок покрыт рыхлой студенистой тканевой массой, называемой *куполом* (*купулой*). Когда голова человека начинает поворачиваться в любом направлении, жидкость в одном или более полукружных каналов по инерции остается неподвижной, тогда как сами полукружные каналы поворачиваются вместе с головой. При этом жидкость течет от протока и через ампулу, сгибая купол в одну сторону (см. рис. 55–11). Вращение головы в противоположном направлении вызывает отклонение купола в другую сторону.

Внутрь купола погружены сотни ресничек волосковых клеток, расположенных на ампулярном гребешке. Киноцилии всех волосковых клеток в куполе ориентированы в одном направлении, и отклонение купола в этом направлении вызывает деполяризацию волосковых клеток, а отклонение его в противоположном направлении гиперполяризует клетки. От волосковых клеток соответствующие сигналы посылаются по *вестибулярному нерву*, информируя центральную нервную систему об *изменении вращения* головы и *скорости изменения* в каждой из трех плоскостей пространства.

Функция утрикулуса и саккулуса в поддержании статического равновесия

Особенно важно, что все волосковые клетки ориентированы в макуле утрикулуса и саккулуса в разных направлениях, поэтому при различных положениях головы стимулируются разные волосковые клетки. «Рисунок» стимуляции разных волосковых клеток информирует головной мозг о положении головы по отношению к действию силы тяжести. В ответ на эту информацию вестибулярная, мозжечковая и ретикулярная двигательные системы мозга возбуждают соответствующие позные мышцы для поддержания надлежащего равновесия.

Система утрикулуса и саккулуса функционирует чрезвычайно эффективно для поддержания равновесия, когда голова находится в положении, близком к вертикальному. Действительно, человек может определить нарушение равновесия при очень незначительном отклонении тела (в пределах полуградуса) от идеально вертикальной позиции.

Определение линейного ускорения макулами утрикулуса и саккулуса. Если тело внезапно отклоняется вперед, т.е. когда оно приобретает ускорение, статоконии, имеющие более высокую механическую инерцию, чем окружающая жидкость, сдвигаются назад на реснички волосковых клеток, и информация о нарушении равновесия посылается в нервные центры, заставляя человека почувствовать, будто бы он падает назад. Это автоматически заставляет человека отклоняться вперед до тех пор, пока сдвиг статоконий вперед не уравновесит точно их тенденцию сдвигаться назад из-за ускорения. В этот момент нервная система

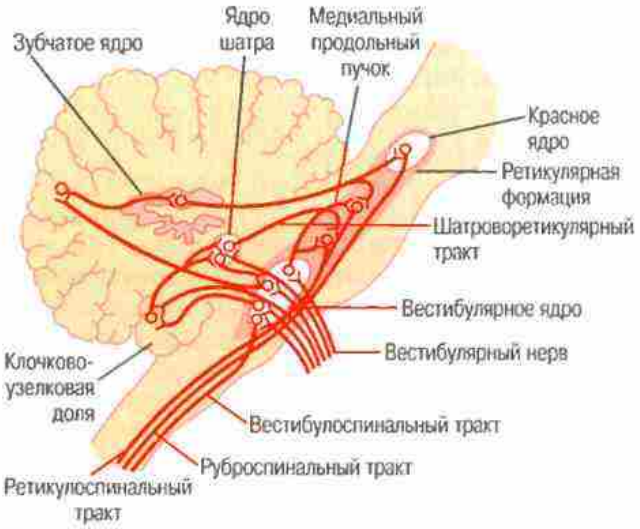


Рис. 55–13

Связи вестибулярных нервов через вестибулярные ядра (область, обозначенная большим белым овалом) с другими областями центральной нервной системы

получает информацию о должном равновесии и больше не отклоняет тело вперед. Таким образом, для поддержания равновесия во время линейного ускорения макулы действуют точно так же, как и во время статического равновесия.

Макулы *не* приспособлены для определения линейной *скорости*. Когда бегуны начинают бежать, они должны наклониться вперед, чтобы удержаться от падения назад из-за начального *ускорения*. Но при достижении постоянной скорости бега спортсмены больше не отклонялись бы вперед, если бы бежали в вакууме. Однако бег осуществляется на воздухе, и для поддержания равновесия бегуны наклоняются вперед в связи с необходимостью преодолевать сопротивление воздуха, действующего на их тела. В этом случае не макулы заставляют бегунов наклоняться, а давление воздуха, возбуждающее рецепторы давления в коже, что инициирует соответствующие реакции для поддержания равновесия, предупреждая падение.

Определение поворотов головы полукружными каналами

Когда голова внезапно начинает поворачиваться в любом направлении (что называют *угловым ускорением*), эндолимфа в полукружных каналах из-за ее инерции стремится остаться неподвижной, тогда как полукружные каналы поворачиваются. Это вызывает относительный ток жидкости в каналах в направлении, противоположном повороту головы.

На рис. 55–12 показан типичный импульсный сигнал одиночной волосковой клетки ампулярного гребешка при вращении животного в течение 40 сек. На рисунке видно, что: (1) когда купол находится в состоянии покоя, волосковая клетка генерирует тонический разряд частотой примерно 100 имп/сек; (2) в самом начале вращения животного волосковые клетки отклоняются в одну сторону, и частота разряда значительно возрастает; (3) при продолжении вращения избыточный разряд волосковой клетки постепенно возвращается к уровню покоя в течение следующих нескольких секунд.

Причиной этой адаптации рецептора является обратное сопротивление току жидкости полукружного канала и склоненного прежде купола, благодаря которому в пределах нескольких первых секунд вращения эндолимфа начинает вращаться со скоростью самого полукружного канала. В течение следующих 5–20 сек купол медленно возвращается в положение покоя в середине ампулы под действием его собственной эластической тяги.

В момент внезапного прекращения вращения развиваются прямо противоположные эффекты. Эндолимфа продолжает вращаться, а полукружный канал останавливается. В это время купол отклоняется в противоположном направлении, что ведет к полному прекращению разряда волосковой клетки. Через следующие несколько секунд эндолимфа прекращает движение, и купол постепенно возвращается в свое нормальное положение, что сопровождается восстановлением тонического уровня импульсации, как показано справа на рис. 55–12. Таким образом, полукружный канал посылает сигнал одной полярности, когда голова *начинает* вращаться, и противоположной полярности, когда вращение ее *прекращается*.

Упреждающая функция системы полукружных каналов в поддержании равновесия. Поскольку полукружные каналы в действительности не определяют, нарушено ли равновесие тела в связи с его отклонением вперед, в сторону или назад, справедлив вопрос: какова же функция полукружных каналов в поддержании равновесия? Полукружные каналы сообщают лишь о том, что голова *начинает* или *прекращает* вращаться в одном или в другом направлении. Следовательно, функцией полукружных каналов не является поддержание статического равновесия или равновесия при равномерно направленных или вращательных движениях. Однако потеря функции полукружных каналов ведет к резкому нарушению равновесия у человека при попытках выполнять *быстрые, сложно чередующиеся движения* тела.

Легче всего объяснить функцию полукружных каналов на следующем примере. Если человек, быстро бегущий вперед, внезапно начинает поворот в каком-либо направлении, *он потеряет равновесие через долю секунды*, если *заблаговременно* не будут внесены соответствующие коррекции. Однако макулы утрикулуса и саккулуса могут определить нарушение равновесия только *после того*, когда оно произойдет. С другой стороны, полукружные каналы сразу определяют, что человек поворачивает, и эта информация от них оповещает центральную нервную систему о том, что примерно через долю секунды человек *потеряет* равновесие, если не провести некоторую *упреждающую коррекцию*.

Другими словами, механизм полукружных каналов *предсказывает*, что нарушение равновесия собирается произойти, и таким образом заставляет центры равновесия произвести заранее соответствующие превентивные приспособления. В этом случае человеку нет необходимости терять равновесие, чтобы началась коррекция ситуации.

Удаление клочково-узелковых долей мозжечка нарушает нормальное восприятие сигналов от полукружных каналов, но оказывает меньшее влияние на восприятие сигналов от макул. Особенно интересно, что мозжечок выполняет упреждающую функцию для большинства бы-

стрых движений тела, а также для движений, имеющих дело с равновесием. Эти особые функции мозжечка обсуждаются в следующей главе.

Вестибулярные механизмы для стабилизации глаз

Без определенного автоматического механизма фиксации взора невозможно было бы удерживать стабильный образ на сетчатках глаз человека при любых быстрых изменениях направления движения или просто при наклонах головы в стороны, вперед или назад. Кроме того, без достаточно длительной фиксации глаза на каждом объекте, необходимой для получения четкого изображения, практически невозможно различение образа. К счастью, каждый раз при внезапном повороте головы сигналы от полукружных каналов заставляют глаза поворачиваться ровно на столько же в противоположном направлении. Это происходит рефлекторно, под действием импульсов, передаваемых через *вестибулярные ядра* и *медиальный продольный пучок* к *глазодвигательным ядрам*. Эти рефлексы изложены в главе 51.

Другие факторы, связанные с равновесием

Шейные проприорецепторы. Вестибулярный аппарат определяет ориентацию и движение *только головы*. Следовательно, важно, чтобы нервные центры также получали соответствующую информацию о положении головы по отношению к телу. Эта информация передается от проприорецепторов шеи и тела непосредственно к вестибулярным и ретикулярным ядрам ствола мозга и опосредованно — через мозжечок.

Одним из наиболее важных источников проприоцептивной информации, необходимой для поддержания равновесия, являются *рецепторы шеи*. Если происходит простой наклон головы путем сгибания шеи в определенном направлении, импульсы от шейных проприорецепторов, противодействуя сигналам, возникающим в вестибулярном аппарате, позволяют избежать возникновения у человека ощущения нарушения равновесия. Это связано с тем, что сигналы от шейных проприорецепторов прямо противоположны сигналам, передаваемым от вестибулярного аппарата. Однако *когда все тело* отклоняется в определенном направлении (т.е. падает), сигналы от проприорецепторов шеи не противостоят импульсам от вестибулярного аппарата; поэтому в данном случае человек действительно ощущает нарушение равновесия.

Проприоцептивная и экстероцептивная информация от других частей тела. Помимо шейных проприорецепторов в поддержании равновесия важную роль играет также информация от проприорецепторов других частей тела. Например, ощущения давления на подошвы стоп сообщают: (1) распределяется ли вес равномерно между двумя ногами; (2) нет ли разного давления веса тела на переднюю и заднюю часть стоп.

Экстероцептивная информация особенно необходима для поддержания равновесия, когда человек бежит. Давление воздуха на тело спереди свидетельствует, что, кроме силы тяжести, на тело действует также сила другого направления; в результате человек наклоняется вперед, чтобы противостоять этой силе.

Важность зрительной информации для поддержания равновесия. После разрушения вестибулярного аппарата и даже после потери большинства проприоцептивной информации от тела человек может достаточно эффективно использовать зрительные механизмы для поддержания равновесия. Даже незначительное линейное или вращательное движение тела немедленно сдвигает изображение на сетчатке, и эта информация передается к центрам равновесия. Некоторые люди с двусторонним разрушением вестибулярного аппарата сохраняют почти нормальное равновесие до тех пор, пока их глаза открыты и все движения выполняются медленно. Но если движения быстрые или глаза закрыты, равновесие немедленно теряется.

Нервные связи вестибулярного аппарата с центральной нервной системой. На рис. 55–13 показаны связи вестибулярного нерва в заднем мозге. Большинство волокон вестибулярного нерва заканчиваются в стволе мозга в *вестибулярных ядрах*, которые локализуются приблизительно у соединения продолговатого мозга и моста. Некоторые волокна проходят прямо к ретикулярным ядрам мозгового ствола без предварительного формирования синапсов, а также к ядру шатра, ядрам язычка (*uvula*) и клочково-узелковой доле мозжечка. Волокна, которые кончаются в вестибулярных ядрах мозгового ствола, образуют синапсы на нейронах второго порядка, также посылающих волокна в мозжечок, вестибулоспинальные тракты, медиальный продольный пучок и другие области ствола мозга, особенно в ретикулярные ядра.

Путь рефлексов равновесия начинается с вестибулярных нервов, которые возбуждаются вестибулярным аппаратом. Далее импульсы проходят к вестибулярным ядрам и мозжечку, затем проводятся к ретикулярным ядрам мозгового ствола и спускаются в спинной мозг по вестибулоспинальным и ретикулоспинальным трактам. Сигналы спинного мозга контролируют взаимодействие между облегчением и торможением многих антигравитационных мышц, таким образом автоматически регулируя равновесие.

Клочково-узелковые доли мозжечка особенно тесно связаны с сигналами динамического равновесия от полукружных каналов. Действительно, разрушение этих долей приводит к развитию практически таких же клинических симптомов, как разрушение самих полукружных каналов. Следовательно, тяжелое повреждение этих долей или каналов вызывает потерю динамического равновесия во время *быстрых изменений направления движения*, не вызывая серьезных расстройств равновесия при статических условиях. Полагают, что *язычок* мозжечка играет важную роль в статическом равновесии.

Каждый раз при вращении головы сигналы от вестибулярных ядер и от мозжечка, передаваемые вверх в ствол мозга по *медиальному продольному пучку*, вызывают корректирующие движения глаз, позволяющие им оставаться фиксированными на специфическом зрительном объекте. Сигналы также направляются вверх (либо по тому же пучку, либо по ретикулярным трактам), заканчиваясь в первичном корковом центре равновесия, расположенном в теменной доле глубоко в сильвиевой щели напротив слуховой коры верхней височной извилины. Эти сигналы дают возможность осознать состояние равновесия тела.

Роль ядер ствола мозга в регуляции подсознательных стереотипных движений

Изредка ребенок рождается без мозговых структур выше области среднего мозга. Такое состояние называют *анэнцефалией*. Некоторые из этих детей остаются живыми в течение многих месяцев. Они способны выполнять определенные стереотипные движения, необходимые для питания, например сосание, выталкивание неприятной пищи изо рта и движение кистей рук ко рту для сосания пальцев. Кроме того, эти дети могут зевать и потягиваться. Они могут кричать и следить за объектами, двигая головой и глазами, а также при надавливании на верхнюю часть их ног пытаются сесть. Из этого ясно, что многие стереотипные двигательные функции человека интегрируются в области ствола мозга.

Литература

Alitto H.J., Usrey W.M. Corticothalamic feedback and sensory processing. Curr Opin Neurobiol 13:440, 2003.

Angelaki D.E., Dickman J.D. Gravity or translation: central processing of vestibular signals to detect motion or tilt. J Vestib Res 13:245, 2003.

Barmack N.H. Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. Brain Res Bull 60:511, 2003.

Blake D.T., Byl N.N., Merzenich M.M. Representation of the hand in the cerebral cortex. Behav Brain Res 135:179, 2002.

Boyle R. Vestibulospinal control of reflex and voluntary head movement. Ann N Y Acad Sci 942:364, 2001.

Cullen K.E., Roy J.E. Signal processing in the vestibular system during active versus passive head movements. J Neurophysiol 91:1919, 2004.

Garwicz M. Spinal reflexes provide motor error signals to cerebellar modules — relevance for motor coordination. Brain Res Brain Res Rev 40:152, 2002.

Johansen-Berg H. Motor physiology: a brain of two halves. Curr Biol 13:R802, 2003.

Raineteau O., Schwab M.E. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. Nat Rev Neurosci 2:263, 2001.

Raphael Y., Altschuler R.A. Structure and innervation of the cochlea. Brain Res Bull 60:397, 2003.

Robles L., Ruggero M.A. Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev 81:1305, 2001.

Salenius S., Hari R. Synchronous cortical oscillatory activity during motor action. Curr Opin Neurobiol 13:678, 2003.

Sanes J.N. Neocortical mechanisms in motor learning. Curr Opin Neurobiol 13:225, 2003.

Schieber M.H. Motor control: basic units of cortical output? Curr Biol 14:R353, 2004.

Scott S.H. The role of primary motor cortex in goal-directed movements: insights from neurophysiological studies on non-human primates. Curr Opin Neurobiol 13:671, 2003.

Umilta M.A. Frontal cortex: goal-relatedness and the cortical motor system. Curr Biol 14:R204, 2004.

Yates B.J., Miller A.D., Lucot J.B. Physiological basis and pharmacology of motion sickness: an update. Brain Res Bull 47:395, 1998.

Участие мозжечка и базальных ядер в регуляции двигательных функций

Помимо областей коры большого мозга, стимулирующих мышечные сокращения, для нормальной двигательной функции важны также две другие мозговые структуры: *мозжечок* и *базальные ганглии*. Однако ни одна из этих структур не может регулировать движения самостоятельно, *они всегда функционируют в тесной связи с другими системами двигательного контроля.*

Мозжечок в основном играет роль в синхронизации двигательных функций и обеспечении быстрого плавного перехода от одного мышечного движения к следующему. Он также помогает регулировать интенсивность мышечных сокращений при изменениях мышечной нагрузки, а также обеспечивает необходимое текущее взаимодействие между группами мышц-агонистов и мышц-антагонистов.

Базальные ганглии помогают планировать и осуществлять сложные двигательные программы, регулируя относительную интенсивность и направление отдельных движений, а также обеспечивая согласование множества последовательных и параллельных движений для выполнения специфических сложных двигательных задач. В этой главе изложены основные механизмы функции мозжечка и базальных ганглиев и рассмотрены общие мозговые механизмы, лежащие в основе сложной координации совокупной двигательной активности.

Мозжечок и его двигательные функции

Мозжечок, представленный на рис. 56–1 и 56–2, долго называли *немой зоной* головного мозга, в основном потому, что электрическое раздражение мозжечка не вызывает каких-либо осознанных ощущений и редко вызывает какую-либо мышечную активность. Удаление мозжечка, однако, ведет к резкому нарушению движений тела. Особенно важен мозжечок во время выполнения быстрых движений, например при беге, печатании на пишущей машинке, игре на пианино и даже при разговоре. Потеря этой области мозга может вызвать почти абсолютную дискоординацию этих движений, несмотря на то, что при этом не возникают параличи мышц.

Почему же мозжечок так важен, если он не имеет возможности непосредственно вызывать мышечные сокращения? Ответ состоит в том, что мозжечок обеспечивает *последовательность движений, а также контролирует и корректирует двигательную активность организма во время ее осуществления так, чтобы эта активность соответствовала управляющим сигналам двигательной коры и других отделов мозга.*

Мозжечок постоянно получает обновленную информацию о желательной последовательности сокращений от областей мозга, контролирующих движения. Он также получает постоянную сенсорную информацию от периферических частей тела, сообщающую о последовательных изменениях состояния каждой части тела и ее положении,

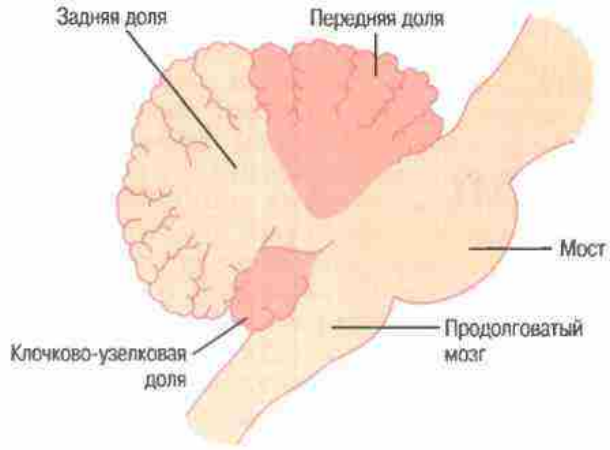


Рис. 56–1

Анатомическое деление мозжечка на доли (вид сбоку)

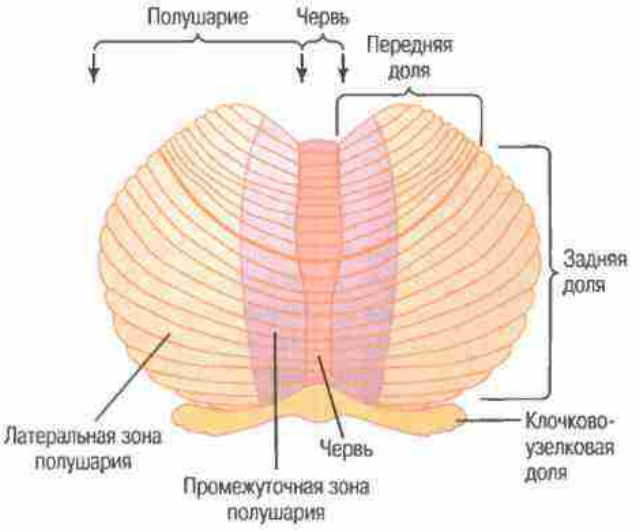


Рис. 56–2

Функциональное деление мозжечка на зоны (вид сзади и снизу). Самая нижняя часть мозжечка вывернута наружу для выравнивания поверхности

скорости движения, о силах, действующих на нее, и т.д. На основании сенсорной информации, полученной по механизму обратной связи с периферии, мозжечок имеет возможность *сравнивать* реальные движения с движениями, запланированными двигательной системой. Если между планом и реальностью соответствия нет, сразу же назад к двигательной системе передаются подсознательные корректирующие сигналы для того, чтобы увеличить или уменьшить уровни активации определенных мышц.

Кроме того, мозжечок помогает коре большого мозга планировать следующее последовательное движение заранее, за долю секунды до его начала, когда еще выполняется текущее движение, что способствует плавному переходу от одного движения к следующему. Мозжечок также умеет «учиться» на своих ошибках, т.е. если движение не выполняется точно так, как задумано, мозжечковый контур обучается усиливать или ослаблять это движение в следующий раз. Такая возможность связана с *изменениями возбудимости соответствующих нейронов мозжечка, что позволяет последующим мышечным сокращениям лучше соответствовать запланированным движениям.*

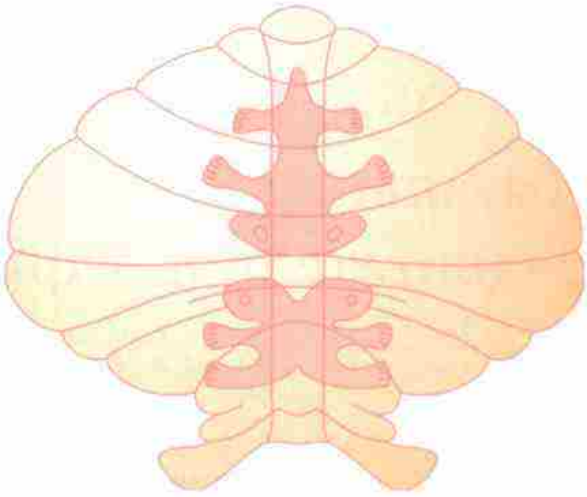


Рис. 56–3

Соматосенсорные проекционные области в коре мозжечка

Анатомо-функциональная структура мозжечка

Как показано на рис. 56–1 и 56–2, анатомически мозжечок делится двумя глубокими щелями на *три доли*: (1) *переднюю*; (2) *заднюю*; (3) *клочково-узелковую (флоккулонодулярную)*. Клочково-узелковая доля является старейшей частью мозжечка; она развивается (и функционирует) совместно с вестибулярной системой для регуляции равновесия тела (см. главу 55).

Продольное функциональное деление передней и задней долей. С функциональной точки зрения, передняя и задняя доли имеют не поперечную (долевую), а продольную организацию (см. рис. 56–2). На рисунке представлен мозжечок человека (вид сзади, развертка вниз нижнего конца заднего мозжечка). Центром мозжечка считают узкую полоску, отделенную от остального мозжечка неглубокими желобками и называемую *червем мозжечка*. В этой области локализуется большинство мозжечковых функций, связанных с регуляцией движений мышц *оси тела, шеи, плечевого пояса* и *бедер*.

С каждой стороны червя расположены большие, распространяющиеся латерально *полушария мозжечка*, и каждое из них подразделяется на *промежуточную зону* и *латеральную зону*.

Промежуточная зона полушария имеет дело с регуляцией мышечных сокращений в дистальных частях верхних и нижних конечностей, особенно кистей и пальцев рук, стоп и пальцев ног.

Латеральная зона полушария действует совсем на другом, гораздо более отдаленном уровне, поскольку эта область функционирует в тесной связи с корой большого мозга при общем планировании последовательных движений. Без латеральной зоны мозжечка большинство изолированных движений тела теряют присущую им синхронность и упорядоченность, следовательно, становятся некоординированными, что подробно изложено далее.

Топографическое представительство тела в черве и промежуточных зонах мозжечка. Червь и промежуточные зоны мозжечка так же, как сенсорная и двигательная кора большого мозга, базальные ганглии, красные ядра и ретикулярная формация, имеют топографическое представительство разных частей тела. На рис. 56–3 показаны два таких представительства. Обратите внимание, что осевые части тела лежат в черве мозжечка, тогда как области конечностей и лица лежат в промежуточных зонах. Эти топографические представительства получают сигналы от соответствующих частей тела, а также от соответствующих топографических двигательных областей коры большого мозга и мозгового ствола. Они, в свою очередь, посылают двигательные сигналы назад к тем же топографическим областям моторной коры большого мозга, а также красного ядра и ретикулярной формации ствола мозга.

Обратите внимание, что большие латеральные части полушарий мозжечка *не имеют* топографического представительства тела. Эти области мозжечка получают входящие сигналы в основном от коры большого мозга, особенно от премоторных областей лобной коры и от соматосенсорных и других сенсорных ассоциативных областей теменной коры. Полагают, что возможность взаимодействия с корой большого мозга позволяет латеральным частям полушарий мозжечка играть важную роль в планировании и координации *быстрых последовательных движений* тела, которые осуществляются одно за другим в пределах долей секунды.

Нейронные контуры мозжечка

Кора мозжечка человека в действительности представляет собой большой (примерно 17 см в ширину и 120 см в длину) пласт с поперечно расположенными складками (рис. 56–2 и 56–3). Каждую складку называют *листком*. В глубине под складчатой массой коры мозжечка лежат *глубокие ядра мозжечка*.

Пути передачи сигналов к мозжечку

Афферентные пути от других частей мозга. Основные пути, входящие в мозжечок, показаны на рис. 56–4. Мощным и важным входом является кортикоспинальный путь, возникающий в *моторной* и *премоторной*, а также в *соматосенсорной коре большого мозга*. Он проходит через *ядра моста* и по *мостомозжечковым трактам*, заканчиваясь в основном в латеральных зонах полушарий мозжечка с противоположной стороны по отношению к областям большого мозга.

Кроме того, следующие важные афферентные тракты исходят из каждой половины ствола мозга: (1) обширный *оливомозжечковый тракт*, волокна которого идут ко всем частям мозжечка от нейронов нижней оливы. Эти нейроны возбуждаются сигналами, поступающими в оливу от *моторной коры большого мозга, базальных ганглиев, обширных областей ретикулярной формации* и *спинного мозга*; (2) *вестибуломозжечковые волокна*, одни из которых идут от самого вестибулярного аппарата, а другие — от вестибулярных ядер мозгового ствола; почти все они заканчива-

Рис. 56–4 Главные афферентные тракты, несущие сигналы к мозжечку

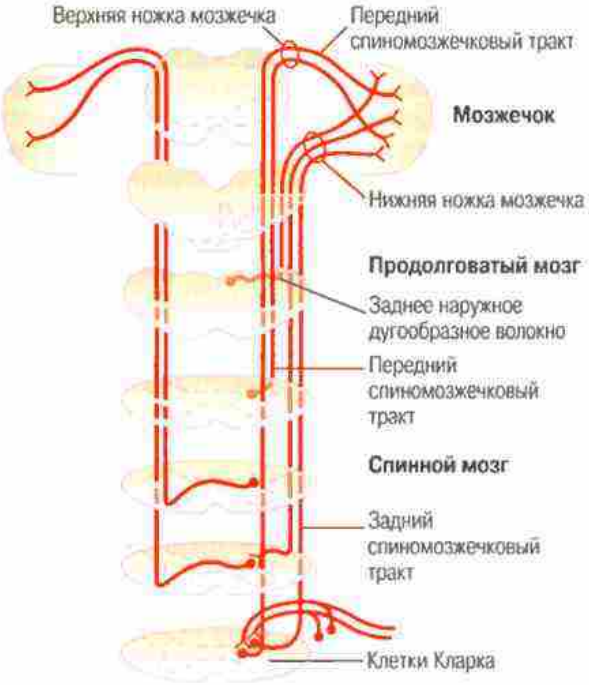


Рис. 56–5 Спиномозжечковые тракты

ются в *клочково-узелковой доле* и *ядре шатра мозжечка*; (3) *ретикуломозжечковые волокна*, исходящие из разных частей ретикулярной формации ствола мозга и заканчивающиеся в областях мозжечка, расположенных по его средней линии (главным образом в черве).

Афферентные пути с периферии. Мозжечок также получает важные сенсорные сигналы непосредственно от периферических частей тела, главным образом по четырем трактам, идущим вдоль каждой стороны спинного мозга, причем два из них локализуются в спинном мозге сзади, а два — спереди. Два наиболее важных из этих трактов показаны на рис. 56–5: *задний* (*дорсальный*) *спиномозжечковый* и *передний* (*вентральный*) *спиномозжечковый тракты*. Задний тракт входит в мозжечок через его нижнюю ножку и заканчивается в черве и промежуточных зонах мозжечка на той же стороне, откуда пришел. Передний тракт входит в мозжечок через его верхнюю ножку, но заканчивается в обеих сторонах мозжечка.

Сигналы, передаваемые по задним спиномозжечковым трактам, исходят в основном от мышечных веретен и в меньшей степени — от других соматических рецепторов всего тела, например от сухожильных органов Гольджи, крупных тактильных рецепторов кожи и суставных рецепторов. Все эти сигналы информируют мозжечок о: (1) мышечном сокращении; (2) степени напряжения мышечных сухожилий; (3) положении и скорости движения частей тела; (4) силах, действующих на поверхность тела.

С другой стороны, передние спиномозжечковые тракты получают меньше информации от периферических рецепторов. Они возбуждаются в основном моторными сигналами, прибывающими в передние рога спинного мозга от: (1) головного мозга через кортикоспинальные и руброспинальные тракты; (2) внутренних генераторов движений самого спинного мозга. Таким образом, волокна этого переднего пути сообщают мозжечку, какие двигательные команды поступили к передним рогам спинного мозга; эту обратную связь называют *эфферентной копией* двигательного возбуждения передних рогов.

Спиномозжечковые пути могут проводить импульсы со скоростью вплоть до 120 м/сек, что является самым быстрым проведением в нервной системе. Такое чрезвычайно быстрое проведение важно для мгновенного оповещения мозжечка обо всех изменениях мышечной деятельности на периферии.

Дополнительно к сигналам, передаваемым по спиномозжечковым трактам, сигналы с периферии тела передаются в мозжечок через задние столбы спинного мозга к ядрам задних столбов продолговатого мозга, а затем отправляются к мозжечку. Кроме того, сигналы передаются вверх по спинному мозгу через *спиноретикулярный путь* к ретикулярной формации ствола мозга, а также по *спинооливарному пути* к ядру нижней оливы. Затем от обеих этих областей сигналы отправляются к мозжечку. Таким образом, мозжечок постоянно собирает информацию о

Рис. 56–6

Главные эфферентные тракты, несущие сигналы от мозжечка

движениях и положении всех частей тела, хотя функционирует он на подсознательном уровне.

Пути передачи сигналов от мозжечка

Глубокие ядра мозжечка и их эфферентные пути. В глубине массы мозжечка с каждой его стороны располагаются три *глубоких ядра*: *зубчатое*, *промежуточное* и *ядро шатра*. (*Вестибулярные ядра* продолговатого мозга из-за их прямых связей с корой клочково-узелковой доли в определенном смысле функционируют так же, как глубокие ядра мозжечка.) Все глубокие ядра мозжечка получают сигналы из двух источников: (1) коры мозжечка; (2) мощных сенсорных трактов, несущих сигналы к мозжечку.

Каждый раз при входе в мозжечок сигнал разделяется и идет в двух направлениях: (1) непосредственно к одному из глубоких ядер мозжечка; (2) к соответствующей области коры мозжечка, лежащей над этим ядром. Затем через долю секунды кора мозжечка посылает *тормозной* сигнал к глубокому ядру. Таким образом, все сигналы, входящие в мозжечок, в итоге влияют на глубокие ядра, сначала — как возбуждающие сигналы, затем через долю секунды — как тормозные. Сигналы, возникающие в глубоких ядрах, выходят из мозжечка и распространяются к другим частям мозга.

На рис. 56–6 показан общий план основных путей, выходящих из мозжечка.

1. Путь, который начинается в *структурах средней линии мозжечка* (в *черве*) и через *ядра шатра* проходит к регионам продолговатого мозга и моста. Этот контур функционирует в тесной связи с аппаратом равновесия и вестибулярными ядрами мозгового ствола для регуляции равновесия (см. главу 55). Он также связан с ретикулярной формацией ствола мозга, участвуя в регуляции позы.
2. Путь, который начинается (1) в промежуточной зоне полушарий мозжечка, далее идет (2) через промежуточное ядро мозжечка (3) к вентролатеральным и передним вентральным ядрам таламуса, потом (4) к коре большого

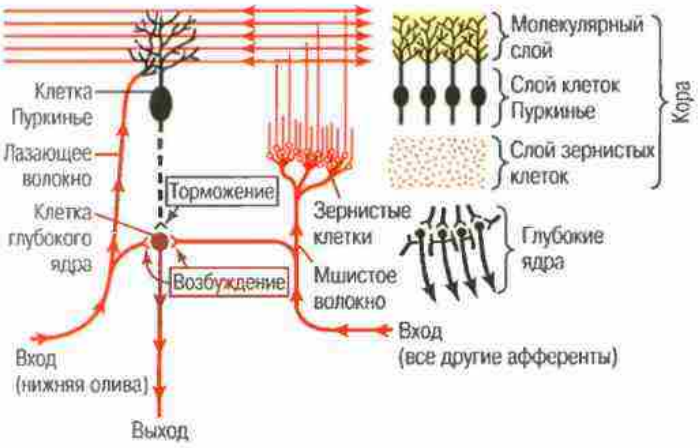


Рис. 56–7

В левой стороне рисунка показан главный нервный контур мозжечка, в котором возбуждающие нейроны обозначены красным цветом, а клетка Пуркинье (тормозной нейрон) — черным цветом. Справа показана анатомическая связь глубоких ядер мозжечка и коры мозжечка с ее тремя слоями

мозга, (5) некоторым структурам по средней линии таламуса, затем (6) к базальным ганглиям, (7) красному ядру и ретикулярной формации верхней части ствола мозга. Этот сложный контур помогает координировать в основном реципрокные сокращения мышц агонистов и антагонистов в периферических частях конечностей, особенно в кистях и пальцах рук, в том числе большого пальца.

3. Путь, который начинается в коре латеральной зоны полушарий мозжечка, идет через зубчатое ядро к вентролатеральным и передним вентральным ядрам таламуса и в итоге — к коре большого мозга. Этот путь играет важную роль в обеспечении координации последовательных двигательных актов, инициируемых корой большого мозга.

Функциональная единица коры мозжечка — клетка Пуркинье и клетка глубокого ядра

Мозжечок имеет около 30 млн почти идентичных функциональных единиц, одна из которых показана слева на рис. 56–7. В центре этой функциональной единицы одиночная, очень большая *клетка Пуркинье* (в коре мозжечка 30 млн таких клеток) и соответствующая *клетка глубокого ядра.*

Сверху и справа на рис. 56–7 показаны три главных слоя коры мозжечка: *молекулярный слой, слой клеток Пуркинье* и *слой зернистых клеток.* Под этими корковыми слоями в центре массы мозжечка лежат *глубокие ядра мозжечка,* которые посылают сигналы к другим частям нервной системы.

Нейронный контур функциональной единицы. В левой половине рис. 56–7 показан также нейронный контур функциональной единицы, который с незначительными вариациями повторяется 30 млн раз в мозжечке. Выходом из функциональной единицы является аксон *клетки глубокого ядра.* Эта клетка постоянно находится под возбуждающими и тормозными влияниями. Возбуждающее влияние является результатом прямых связей с афферентными волокнами, которые входят в мозжечок из головного мозга или с периферии. Тормозное влияние полностью связано с клеткой Пуркинье коры мозжечка.

Афферентные входы в мозжечок представлены главным образом волокнами двух типов, одни из которых называют *лазающими волокнами,* а другие — *мшистыми волокнами.*

Все лазающие волокна исходят из нижних олив продолговатого мозга. Одно лазающее волокно иннервирует 5–10 клеток Пуркинье. Отправив ветви к нескольким клеткам глубокого ядра, лазающее волокно продолжает путь к наружным слоям коры мозжечка, где оно формирует примерно 300 синапсов на соме и дендритах каждой клетки Пуркинье. Отличительным признаком лазающего волокна является тот факт, что одиночный импульс этого волокна всегда вызывает в каждой клетке Пуркинье, с которой это волокно связано, одиночный длительный (до 1 сек) потенциал действия особого типа. Этот потенциал действия называют *сложным спайком,* и он состоит из первичного мощного колебания (спайка), вслед за которым возникают постепенно ослабевающие *вторичные спайки.*

Все другие волокна, входящие в мозжечок от множества источников (от высших уровней головного мозга, мозгового ствола и спинного мозга), относят к мшистым волокнам. Как и лазающие волокна, они посылают коллатерали для возбуждения клеток глубоких ядер. Затем мшистые волокна отправляются к слою зернистых клеток, где формируют синаптические связи с сотнями и тысячами *зернистых клеток.* В свою очередь, зернистые клетки посылают чрезвычайно тонкие аксоны, менее 1 мкм в диаметре, вверх к молекулярному слою на наружной поверхности коры мозжечка. Здесь аксоны делятся на две ветви, которые распространяются на 1–2 мм в каждом направлении, параллельно складкам. Существуют много миллионов таких *параллельных нервных волокон,* поскольку на каждую клетку Пуркинье приходятся примерно 500–1000 зернистых клеток. Сюда же в молекулярный слой проецируются дендриты клеток Пуркинье, и 80000–200000 параллельных волокон синаптически связываются с каждой клеткой Пуркинье.

Влияние мшистых волокон на клетки Пуркинье принципиально отличается от влияния лазающих волокон, поскольку их синаптические связи слабые, и большое количество мшистых волокон должно стимулироваться одновременно, чтобы возбудить клетку Пуркинье. Более того,

возбуждение обычно принимает форму значительно более слабого, кратковременного потенциала действия клетки Пуркинье, называемого *простым спайком*, вместо длительного сложного потенциала, вызываемого входом лазающих волокон.

Клетки Пуркинье и клетки глубоких ядер постоянно генерируют импульсы в нормальных условиях покоя. Общей характеристикой клеток Пуркинье и клеток глубоких ядер является то, что в норме и те, и другие постоянно активны; клетки Пуркинье генерируют примерно 50–100 потенциалов действия в секунду, а частота импульсов клеток глубоких ядер гораздо выше. К тому же активность на выходе обоих типов клеток может изменяться в сторону усиления или угнетения.

Баланс между возбуждением и торможением на уровне глубоких ядер мозжечка. Обратившись снова к контуру на рис. 56–7, следует отметить, что прямая стимуляция клеток глубоких ядер лазающими и мшистыми волокнами возбуждает их. И наоборот, сигналы, приходящие от клеток Пуркинье, тормозят их. В норме баланс между этими двумя эффектами несколько смещен в сторону возбуждения, и в условиях покоя активность клетки глубокого ядра остается относительно постоянной — на уровне умеренного непрерывного возбуждения.

При выполнении быстрого движения инициирующий его сигнал из моторной коры большого мозга или мозгового ствола сначала значительно усиливает возбуждение клеток глубоких ядер. Затем через несколько миллисекунд прибывают тормозные сигналы обратной связи от контура клеток Пуркинье. Таким образом, существует начальный быстрый возбуждающий сигнал, посылаемый клетками глубоких ядер к двигательному нисходящему пути для усиления движения, а вслед за этим в пределах небольшой доли секунды появляется тормозной сигнал. Этот тормозной сигнал похож на сигнал отрицательной обратной связи «линии задержки», который эффективен в обеспечении *демпфирования*. Это значит, что при возбуждении двигательной системы после короткого периода задержки возникает сигнал отрицательной обратной связи, предупреждающий слишком сильное движение (иначе произойдет колебание движения).

Другие тормозные клетки в мозжечке. Кроме клеток глубоких ядер, зернистых клеток и клеток Пуркинье в мозжечке есть еще два типа нейронов: *корзинчатые клетки* и *звездчатые клетки*. Это тормозные клетки с короткими аксонами. И корзинчатые, и звездчатые клетки локализуются в молекулярном слое коры мозжечка, располагаясь среди тонких параллельных волокон, которые их стимулируют. В свою очередь, эти клетки посылают аксоны под прямым углом сквозь параллельные волокна к прилежащим клеткам Пуркинье, вызывая их *латеральное торможение*, что увеличивает четкость сигнала так же, как латеральное торможение усиливает контраст сигналов во многих других контурах нервной системы.

Выходящие из мозжечка сигналы действуют по принципу «включение–выключение» и «выключение–включение»

Типичной функцией мозжечка является участие его в обеспечении быстрых сигналов «включения» для мышц-агонистов и одновременно реципрокных сигналов «выключения» для мышц-антагонистов в начале движения. Затем при завершении движения мозжечок в основном отвечает за подачу своевременных и эффективных сигналов «выключения» к мышцам-агонистам и сигналов «включения» к мышцам-антагонистам. Все детали этого процесса пока не известны, но на основании главного мозжечкового контура (см. рис. 56–7) можно представить, как функционирует этот механизм.

Предположим, что механизм «включение–выключение» сокращения мышц-агонистов и мышц-антагонистов в начале движения начинается с сигналов из коры большого мозга. Эти сигналы направляются через немозжечковые пути мозгового ствола и спинного мозга непосредственно к мышце-агонисту, запуская начало сокращения.

В то же время параллельные сигналы поступают через мшистые волокна моста в мозжечок. Одна ветвь каждого мшистого волокна идет непосредственно к клеткам зубчатого или других глубоких ядер мозжечка. Нейроны этих ядер мгновенно посылают сигнал возбуждения назад в кортикоспинальную двигательную систему либо через таламус к коре большого мозга, либо через нервный контур мозгового ствола, чтобы поддержать сигнал, стимулирующий мышечное сокращение, которое уже было запущено корой большого мозга. В результате через несколько миллисекунд сигнал включения становится сильнее, чем на старте, из-за суммации корковых и мозжечковых сигналов. Так происходит при нормально функционирующем мозжечке, но при отсутствии его вторичный дополнительный поддерживающий сигнал исчезает. Эта поддержка мозжечка делает включенное мышечное сокращение гораздо более сильным, чем оно было бы без мозжечка.

Теперь о том, что вызывает сигнал выключения мышц-агонистов для завершения движения. Вспомните, что все мшистые волокна имеют вторую ветвь, которая проводит сигналы через гранулярные клетки к коре мозжечка и в

итоге — через параллельные волокна к клеткам Пуркинье. Клетки Пуркинье, в свою очередь, *тормозят* клетки глубоких ядер. Этот путь используют параллельные волокна молекулярного слоя коры мозжечка — одни из самых тонких медленнопроводящих волокон в нервной системе, диаметр которых составляет лишь долю микрометра. Кроме того, сигналы этих волокон слабые, поэтому требуется определенный период времени для создания достаточного возбуждения в дендритах клетки Пуркинье, чтобы возбудить ее. Но как только клетка Пуркинье возбуждается, она, в свою очередь, посылает сильный тормозной сигнал к той же клетке глубокого ядра, которая сначала включила движение. Следовательно, это помогает *выключить* движение через короткое время.

Становится понятно, как полный контур мозжечка может вызвать быстрое включение сокращения мышцы-агониста в начале движения и, кроме того, вызвать в *точно выверенный момент* выключение сокращения той же мышцы-агониста.

Теперь рассмотрим функцию контура для мышц-антагонистов. Вспомним, что в спинном мозге на всем его протяжении существуют контуры реципрокных связей мышц-агонистов и мышц-антагонистов буквально для каждого движения, возникающего на уровне спинного мозга. Следовательно, эти контуры являются базой для выключения мышц-антагонистов в начале движения и включения их при завершении движения, что зеркально отражает события, происходящие с мышцами-агонистами. Но следует вспомнить также, что мозжечок содержит несколько типов тормозных клеток, кроме клеток Пуркинье. Функции некоторых из них еще окончательно не определены; они, вероятно, играют роль в торможении мышц-антагонистов в начале движения и последующего возбуждения в конце движения.

Все эти механизмы пока отчасти спекулятивны. Они представлены здесь в основном для иллюстрации путей, с помощью которых мозжечок мог бы вызывать усиление сигналов включения и выключения, управляющих мышцами-агонистами и мышцами-антагонистами, и контролировать также развитие движения во времени.

Клетки Пуркинье «обучаются» исправлять двигательные ошибки. Роль лазающих волокон

Точность, с которой мозжечок поддерживает начало и конец мышечных сокращений, а также их согласованность во времени достигается в процессе «обучения» мозжечка. Обычно, когда человек выполняет новый для него двигательный акт, степень усиления движения мозжечком в начале сокращения, степень торможения в конце и согласованность этих процессов во времени почти всегда ошибочны для точного выполнения движения. Но после многократного повторения действия постепенно становятся более точными, причем иногда для достижения желаемого результата достаточно всего нескольких повторений, а в других случаях для этого приходится повторять движения сотни раз.

Как осуществляются эти регулировки? Точного ответа нет, хотя известно, что в процессе тренировки постепенно адаптируются уровни чувствительности самих мозжечковых контуров. Особенно изменяется способность клеток Пуркинье реагировать на возбуждение клеток-зерен. Более того, изменение чувствительности происходит под влиянием сигналов от лазающих волокон, входящих в мозжечок из комплекса нижней оливы.

В условиях покоя по лазающим волокнам идет примерно 1 имп/сек. Но каждый раз, когда эти импульсы достигают клетки Пуркинье, они вызывают мощную длительную деполяризацию всего дендритного дерева этой клетки, которая продолжается вплоть до 1 сек. В течение этого времени клетка Пуркинье разряжается одним начальным высоким спайком с последующей серией постепенно ослабевающих спайков. Когда человек выполняет новое движение первый раз, сигналы обратной связи от проприоре-

Рис. 56–8

Участие коры больших полушарий и мозжечка, особенно его промежуточной зоны, в регуляции произвольных движений

цепторов мышц и суставов обычно сообщают мозжечку, в какой степени истинное движение не соответствует запланированному движению. При этом сигналы лазающих волокон каким-то образом изменяют долговременную чувствительность клеток Пуркинье. Через определенный период времени это изменение чувствительности наряду с другими обучающими функциями мозжечка, как полагают, заставляют синхронизирующие и другие аспекты мозжечкового контроля движений приблизиться к совершенству. Когда это достигается, лазающим волокнам больше не нужно посылать сигнал «ошибки» к мозжечку, чтобы вызвать дальнейшее изменение.

Функция мозжечка в общем двигательном контроле

Нервная система использует мозжечок для координации функций двигательного контроля на трех уровнях.

1. *Вестибулоцеребеллюм.* Этот уровень включает в основном небольшие клочково-узелковые доли мозжечка (которые лежат под задним мозжечком) и прилежащих частей червя. Он обеспечивает нервные контуры для большинства движений тела, поддерживающих равновесие.
2. *Спиноцеребеллюм.* Этот уровень включает основную часть червя заднего мозжечка и переднего мозжечка и прилежащие промежуточные зоны с обеих сторон червя. Он обеспечивает возможность координации главным образом движений дистальных отделов конечностей, особенно кистей и пальцев рук.
3. *Цереброцеребеллюм.* Этот уровень состоит из больших латеральных зон полушарий мозжечка, расположенных снаружи от промежуточных зон. Практически все входы к этой части мозжечка идут от двигательной коры большого мозга и прилежащих к ней премоторной и соматосенсорной областей коры. Вся информация, выходящая из этой части мозжечка, направляется назад к головному мозгу, функционируя по принципу обратной связи с сенсомоторной системой коры большого мозга для планирования последовательных произвольных движений тела и конечностей, причем планирование осуществляется заранее, за десятки секунд до начала истинного движения. Это называют *развитием двигательного образа* планируемых движений.

Вестибулоцеребеллюм. Участие вместе с мозговым стволом и спинным мозгом в регуляции равновесия и позных движений

Вестибулоцеребеллюм филогенетически возникает примерно одновременно с развитием вестибулярного аппарата во внутреннем ухе. Более того, потеря клочково-узелковой доли и прилежащих частей червя мозжечка, которые составляют вестибулоцеребеллюм, вызывает резкое нарушение равновесия и позных движений (см. главу 55).

Возникает вопрос: какова особая роль вестибулоцеребеллюма в регуляции равновесия по сравнению с ролью других нервных механизмов ствола мозга? Ключом к ответу является тот факт, что у людей с дисфункцией вестибулоцеребеллюма равновесие *гораздо сильнее нарушается при выполнении быстрых движений*, особенно если движения связаны с *изменением направления*, что стимулирует полукружные каналы. Это подтверждает, что вестибулоцеребеллюм особенно важен для регуляции баланса между сокращениями мышц-агонистов и мышц-антагонистов спины, бедер и плечевого пояса во время *быстрых изменений* положения тела, информация о которых передается от вестибулярного аппарата.

Одной из главных проблем регуляции баланса является количество времени, необходимое для передачи головному мозгу сигналов о положении различных частей тела и о скорости их движения. Даже при использовании спиномозжечковых трактов, самых быстропроводящих сенсорных путей со скоростью проведения до 120 м/сек, сигналы от стоп к головному мозгу передаются с задержкой 15–20 мсек. Стопы бегущего человека за это время могут переместиться на расстояние примерно 25 см. Следовательно, невозможен возврат сигналов от периферических частей тела к мозгу со скоростью осуществления текущего движения. Как же тогда мозг может знать, когда остановить движение и начать выполнение следующего по очередности акта, особенно если движение выполняется быстро? Ответ заключается в том, что сигналы с периферии «говорят» мозгу, как быстро и в каких направлениях движутся части тела. Функция вестибулоцеребеллюма и состоит в том, чтобы по этим данным о скоростях и направлениях *рассчитать заранее*, где разные части тела будут через несколько миллисекунд. Результаты этих расчетов являются ключом для перехода мозга к очередному последовательному движению.

Таким образом, во время регуляции равновесия, как полагают, информация и от периферии тела, и от вестибулярного аппарата используется в типичном регуляторном контуре с обратной связью для обеспечения *упреждающей коррекции* постуральных двигательных сигналов, необходимых для поддержания равновесия даже во время чрезвычайно быстрого движения, включая быстрые изменения его направления.

Спиноцеребеллюм. Регуляция движений дистальных частей конечностей по принципу обратной связи посредством промежуточной коры мозжечка и вставочного ядра

Как показано на рис. 56–8, во время выполнения движения промежуточная зона каждого полушария мозжечка получает два типа информации: (1) от двигательной коры большого мозга и красного ядра среднего мозга о том, какова должна быть *запланированная последовательность движения* в течение нескольких следующих долей секунды; (2) по контуру обратной связи от периферических частей тела, особенно от проприорецепторов дистальных отделов конечностей, — о *результате выполняемого движения.*

После сравнения в промежуточной зоне мозжечка задуманного движения с истинным клетки вставочного ядра посылают *корректирующие* сигналы: (1) назад к *моторной коре большого мозга* через релейные ядра таламуса; (2) к *крупноклеточной части* (нижней части) *красного ядра,* откуда начинается *руброспинальный тракт.* Руброспинальный тракт вместе с кортикоспинальным трактом стимулируют большинство латеральных мотонейронов передних рогов серого вещества спинного мозга, которые иннервируют дистальные части конечностей, особенно кисти и пальцы рук.

Эта часть мозжечковой системы двигательного контроля обеспечивает плавные, координированные движения мышц-агонистов и мышц-антагонистов дистальных частей конечностей при выполнении текущих целенаправленных сложных движений. Мозжечок, видимо, сравнивает «намерения» высших уровней системы двигательного контроля (информация о которых передается к промежуточной мозжечковой зоне через кортикомостомозжечковый тракт) с их «исполнением» соответствующими частями тела (на основании информации, передаваемой к мозжечку с периферии). Фактически передний спиномозжечковый тракт передает назад к мозжечку «эфферентную» копию сигналов текущего двигательного контроля, достигающих передних мотонейронов. Эта информация объединяется с сигналами от мышечных веретен и других сенсорных проприоцептивных органов, проводимыми в основном по заднему спиномозжечковому тракту. Мы обсуждали ранее, что подобные сигналы для сравнения поступают в комплекс нижней оливы; если сигналы не совпадают, система олива–клетки Пуркинье вместе с другими «обучающими» механизмами мозжечка корректирует движения до тех пор, пока они не достигнут желаемого уровня.

Функция мозжечка как демпфирующей системы двигательного контроля. Почти все движения тела — маятниковые. Например, когда рука движется, развивается инерция, и для своевременного прекращения движения нужно преодолеть эту инерцию. Из-за инерции все маятниковые движения имеют тенденцию к *промахиванию* (переходу за границы запланированного). Когда у человека с разрушенным мозжечком действительно происходит промахивание, центры сознания большого мозга распознают это и запускают движение в обратном направлении, пытаясь привести руку в запланированное для нее положение. Но рука в силу своей инерции проскакивает цель снова, теперь уже в обратном направлении, и опять должны быть введены соответствующие коррекции. В результате рука колеблется вперед-назад, проходя мимо намеченной точки в течение нескольких циклов, пока, наконец, не фиксируется на своей цели. Этот эффект называют *тремором действия,* или *интенционным тремором.*

Однако если мозжечок функционирует нормально и соответствующим образом «обучен», подсознательные сигналы останавливают движение точно в намеченной точке, предупреждая промахивание, а следовательно, и тремор. *Это основная характеристика демпфирующей системы.* Все управляющие системы, которые регулируют маятниковые элементы, обладающие инерцией, должны иметь демпфирующие контуры, встроенные в механизм. Для нервной системы, управляющей двигательной активностью, мозжечок обеспечивает бóльшую часть этой демпфирующей функции.

Мозжечковый контроль баллистических движений. Самые быстрые движения тела, например движения пальцев рук при печатании, осуществляются с такой скоростью, что невозможно получить информацию по обратной связи ни от периферии к мозжечку, ни от мозжечка назад к моторной коре до завершения движения. Такие движения называют *баллистическими.* Это значит, что все движения предварительно планируются и приводятся в действие так, чтобы пройти определенное расстояние и затем остановиться. В качестве другого важного примера можно привести саккадические движения глаз, при которых глаза прыгают от одного положения к следующему, как при чтении или при слежении за последовательными точками вдоль дороги из окна движущегося автомобиля.

Многое можно понять о функции мозжечка путем изучения изменений баллистических движений после его удаления. Происходят три главных изменения: (1) замедляется развитие движения, и нет дополнительного усиления в начале движения, которое обычно обеспечивает мозжечок; (2) сила развиваемого движения слабая; (3) замедляется остановка движения, в результате движение заканчивается довольно да-

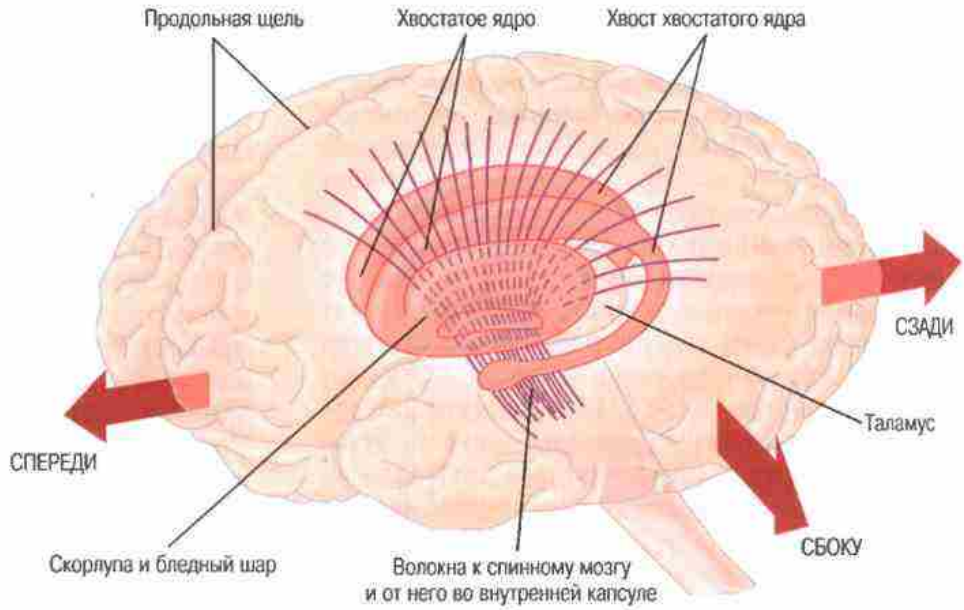


Рис. 56–9

Анатомические связи базальных ганглиев с корой большого мозга и таламусом, показанные в трехмерном изображении [Guyton A.C. Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992; с измен.]

леко за пределами запланированной цели. Следовательно, при отсутствии мозжечкового контура двигательная кора большого мозга должна напряженно дополнительно «думать», чтобы включить баллистические движения, и снова должна напряженно «думать» и потратить дополнительное время, чтобы их выключить. Таким образом, автоматизм баллистических движений теряется.

Если снова вернуться к описанию мозжечкового контура, можно понять, что он замечательно организован для выполнения этой двухфазной, сначала возбуждающей, а затем (с задержкой) тормозной функции, которая необходима для заранее спланированных быстрых баллистических движений. Легко также понять, что основой этой особой способности мозжечка являются встроенные в его кору контуры синхронизации.

Цереброцеребеллюм. Участие больших латеральных зон полушарий мозжечка в планировании, последовательности и хронометраже сложных движений

У людей латеральные зоны полушарий мозжечка чрезвычайно развиты и сильно увеличены. Это согласуется с человеческой способностью планировать и выполнять сложные последовательные программы движений, особенно кистями и пальцами рук, и говорить. Однако большие латеральные зоны полушарий мозжечка не имеют прямого входа для информации от периферических частей тела. Кроме того, латеральные области мозжечка не связаны с самой первичной моторной корой; практически все контакты между этой частью мозжечка и корой большого мозга осуществляются на уровне *премоторной области*, а также *первичной* и *ассоциативной соматосенсорных областей*.

Несмотря на это, разрушение латеральных зон полушарий мозжечка вместе с соответствующими им зубчатыми ядрами может привести к резкому нарушению координации сложных целенаправленных движений кистей и пальцев рук, стоп и речевого аппарата. Это трудно понять, поскольку нет прямой связи между этой частью мозжечка и первичной моторной корой большого мозга. Однако экспериментальные исследования позволяют полагать, что эти части мозжечка имеют дело с двумя важными, но не прямыми аспектами двигательного контроля: (1) планированием последовательных движений; (2) хронометражом последовательных движений.

Планирование последовательных движений. Для планирования последовательных движений необходима двусторонняя связь между премоторными и сенсорными отделами коры большого мозга и латеральными зонами полушарий мозжечка, а также соответствующими областями базальных ганглиев. Видимо, планирование последовательных движений в действительности начинается в сенсорных и премоторных областях коры большого мозга, и отсюда «план» передается к латеральным зонам полушарий мозжечка. Затем в процессе интенсивного двустороннего обмена информацией между мозжечком и корой большого мозга соответствующие двигательные сигналы обеспечивают переход от одной последовательности движений к следующей.

Эту точку зрения поддерживает чрезвычайно интересное наблюдение, свидетельствующее, что во многих нейронах зубчатого ядра мозжечка во время осуществления движения выявляется импульсная активность, предназначенная для последующего движения, которое должно прийти на смену текущему. Таким образом, латераль-

ные зоны мозжечка, по-видимому, вовлекаются не в то движение, которое осуществляется в данный момент, а в движение, *которое будет осуществляться в следующий момент*, через долю секунды или, вероятно, через несколько секунд.

Итак, одним из наиболее важных свойств нормальной двигательной функции является способность плавно переходить от одного движения к следующему в надлежащей последовательности. При отсутствии больших латеральных зон полушарий мозжечка эта способность при быстрых движениях серьезно нарушается.

Функция хронометража (распределения во времени). Другой важной функцией латеральных зон полушарий мозжечка является обеспечение соответствующего распределения во времени каждого последовательного движения. При отсутствии этих зон мозжечка теряется подсознательная способность предсказать заранее, насколько далеко продвинутся разные части тела в течение определенного времени. Без этой способности невозможно определить, когда нужно начинать следующее движение. В результате очередное движение может начаться слишком рано или, что более вероятно, слишком поздно. Следовательно, поражения латеральных зон мозжечка приведут к тому, что сложные двигательные акты (например, движения, необходимые для письма, бега или даже разговора) становятся некоординированными и теряют способность развиваться в надлежащей последовательности от одного движения к следующему. О таких поражениях мозжечка говорят, что они вызывают *нарушение плавного развития движений.*

Упреждающие функции цереброцеребеллюма, не связанные с движениями. Цереброцеребеллюм помогает «рассчитывать время» не только для движений тела, но и для других событий в организме. Так, мозг способен рассчитывать скорость развития слуховых и зрительных феноменов, но в обоих случаях требуется участие мозжечка. Например, человек может предсказать по изменению зрительного явления, как быстро он приближается к объекту. Замечательной экспериментальной демонстрацией важного значения мозжечка для этой способности являются эффекты удаления больших латеральных частей мозжечка у обезьян. Такая обезьяна иногда наталкивается на стенку коридора и даже сильно ударяется об нее головой из-за отсутствия способности предсказать момент контакта со стеной.

Мы только начинаем узнавать об этих, не относящихся к движениям, упреждающих функциях мозжечка. Вполне возможно, что мозжечок обеспечивает «временную развертку», используя контуры временной задержки, с которыми мо-

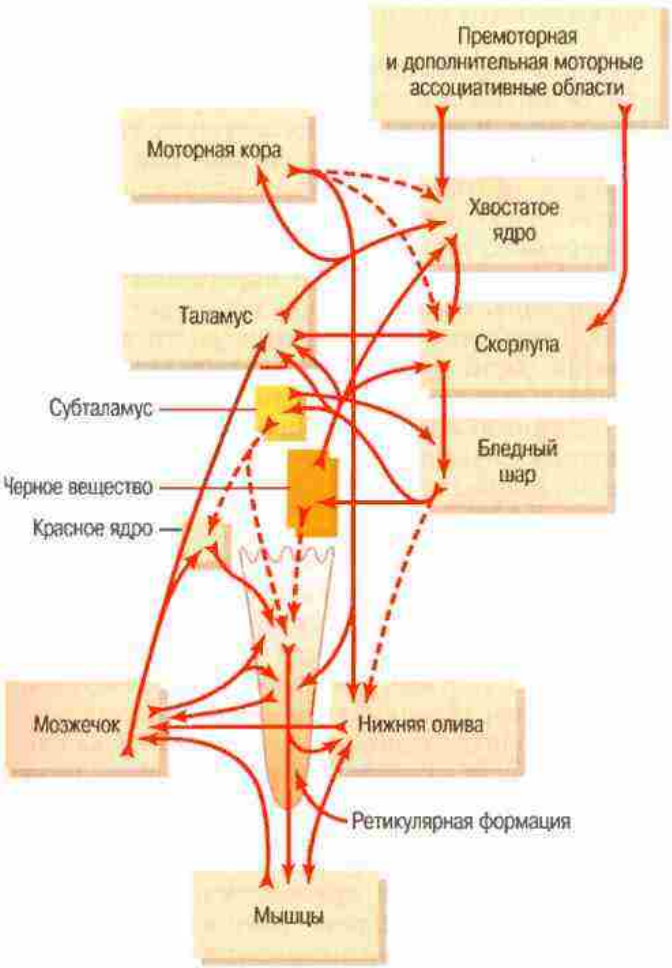


Рис. 56–10

Связь контура базальных ганглиев с кортикоспиномозжечковой системой для регуляции двигательной активности

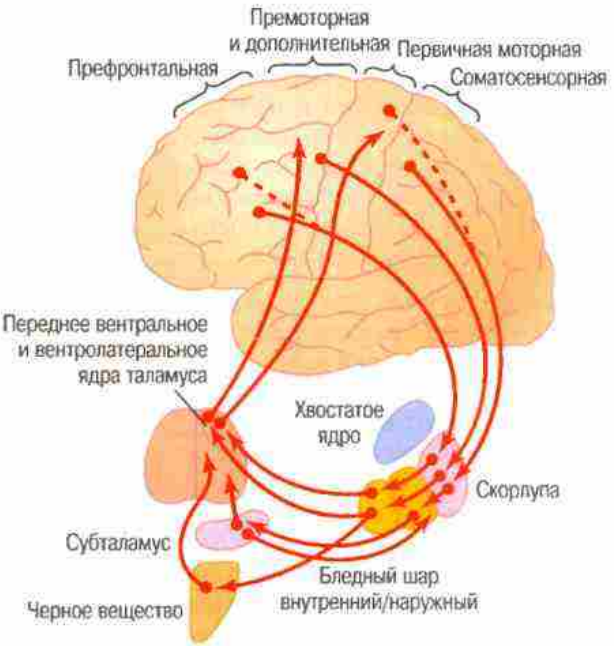


Рис. 56–11

Контур скорлупы системы базальных ганглиев для подсознательного выполнения программ приобретенных движений

гут сравниваться сигналы от других частей центральной нервной системы. Часто утверждается, что мозжечок особенно полезен в интерпретации *быстроизменяющихся пространственно-временных отношений* в сенсорной информации.

Клинические проявления поражений мозжечка

Важной особенностью клинических проявлений поражений мозжечка является то, что разрушение небольших частей латеральной *коры* мозжечка редко вызывает заметные нарушения двигательной функции. Действительно, через несколько месяцев после удаления даже половины латеральной коры мозжечка с одной стороны мозга, если только вместе с корой не были удалены глубокие ядра мозжечка, моторные функции животного выглядят почти нормальными до тех пор, *пока оно выполняет все движения медленно.* Таким образом, оставшиеся части системы регуляции движений способны к мощной компенсации потери частей мозжечка.

Следовательно, чтобы вызвать серьезную и длительную дисфункцию мозжечка, его поражение обычно должно вовлекать одно или несколько глубоких ядер мозжечка: *зубчатое ядро, вставочное* (промежуточное) *ядро* и *ядро шатра.*

Дисметрия и атаксия. Из наиболее важных симптомов поражения мозжечка выделяют два: *дисметрию* и *атаксию.* Как уже говорилось, при отсутствии мозжечка подсознательная двигательная система не может предсказывать, как далеко пойдет движение. В результате движения обычно «перемахивают» через намеченную цель. Затем сознательные части мозга, пытаясь исправить ошибку, изменяют движение на противоположное, однако и в этом случае происходит «перескок» цели. Этот эффект называют *дисметрией,* который ведет к нарушению координации движений, называемому *атаксией.* Дисметрия и атаксия также могут развиваться в результате *поражений спиномозжечковых трактов,* поскольку информация от движущихся частей тела, поступающая по системе обратной связи к мозжечку, необходима для оценки момента времени завершения движения.

Движения мимо цели. Это означает, что при отсутствии мозжечка рука человека или любая другая часть тела при их движениях обычно перемещаются значительно дальше, чем планировалось. Это происходит в связи с тем, что в норме мозжечок инициирует основную часть двигательного сигнала, выключающего движение после того, как оно началось. Если мозжечок этого сделать не может, движение обычно завершается за пределами намеченной цели. Следовательно, невозможность вовремя остановить движение (или движение мимо цели) является реальным проявлением дисметрии.

Неспособность к развитию движения

Дисдиадохокинезия. Когда система регуляции движений не может предсказать, где разные части тела будут в определенный момент, она «теряет» ощущение частей тела во время быстрых движений. В результате последующее движение может начаться гораздо раньше или гораздо позднее, поэтому невозможно надлежащее «развитие движения». Это можно легко продемонстрировать, если попросить больного с поражением мозжечка быстро поворачивать кисть вверх-вниз. Больной скоро теряет все ощущения о мгновенном положении кисти во время любой части движения. В результате вместо нормальных координированных поворотов кисти ладонью вверх-вниз происходит серия неудачных попыток, что реализуется лишь в виде беспорядочных, как бы «застревающих в пути» движений.

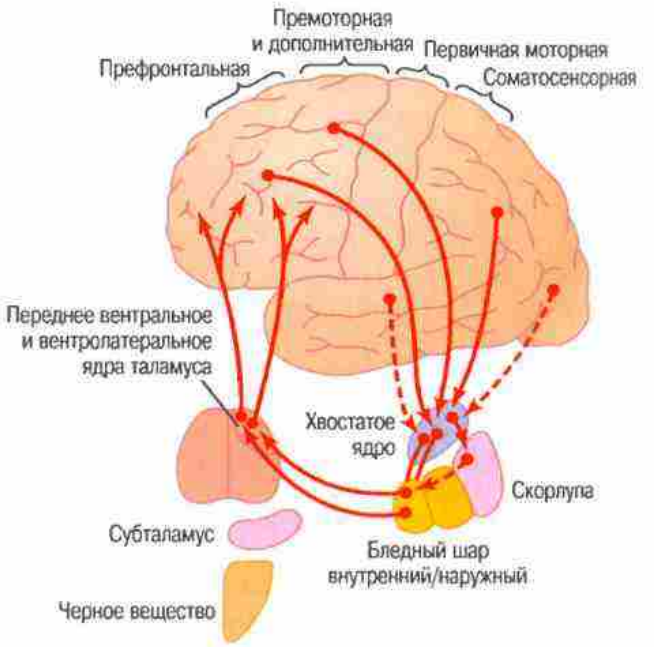


Рис. 56–12

Контур хвостатого ядра системы базальных ганглиев для когнитивного планирования последовательных и параллельных двигательных программ для достижения специфических осознанных целей

Дизартрия. Другим примером недостаточности развития движений является речь, поскольку формирование слов зависит от быстрой и надлежащей последовательности отдельных движений мышц гортани, рта и дыхательной системы. Потеря координации среди них и неспособность приспособить заранее интенсивность звука или длительность каждого последовательного звука вызывает беспорядочную вокализацию, когда одни слоги оказываются громкими, другие — слабыми, одни интервалы между слогами — слишком длинными, другие — слишком короткими. В результате речь часто становится невнятной. Это явление называют *дизартрией.*

Интенционный тремор (дрожание при произвольных движениях). У человека, потерявшего мозжечок, произвольные движения часто имеют колебательный характер, особенно при достижении цели, когда

сначала движение проскакивает мимо, а затем осуществляются колебания вперед-назад несколько раз, прежде чем остановиться на цели. Эту реакцию называют *интенционным тремором*, или *тремором при движении*. Он является результатом мозжечкового «перемахивания» и неспособности мозжечковой системы демпфировать двигательную активность мышц.

Мозжечковый нистагм. *Мозжечковый нистагм* является тремором глазных яблок, который происходит обычно при попытках фиксации глаза на объекте, расположенном с одной стороны головы. Этот периферический тип фиксации приводит к быстрым, дрожательным движениям глаз вместо стойкой фиксации, и это еще одно проявление недостаточности демпфирования мозжечком. Такой эффект особенно характерен для поражения клочково-узелковых долей мозжечка, что также сопровождается потерей равновесия из-за дисфункции путей, проходящих через эту часть мозжечка от полукружных каналов.

Гипотония. Потеря глубоких ядер мозжечка, особенно зубчатого и вставочного, вызывает снижение тонуса периферической мускулатуры тела на стороне поражения мозжечка. Гипотония возникает в связи с потерей мозжечкового облегчения двигательной коры и двигательных ядер ствола мозга тоническими сигналами от глубоких ядер мозжечка.

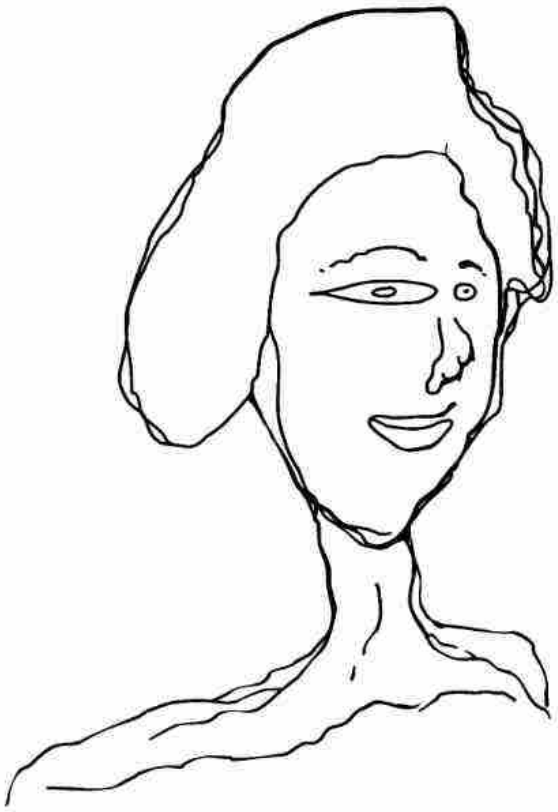


Рис. 56–13

Типичный рисунок, который может нарисовать человек с тяжелым поражением левой теменной коры, где хранятся пространственные координаты правого поля зрения

Базальные ганглии, их двигательные функции

Базальные ганглии, как и мозжечок, представляют другую *вспомогательную двигательную систему*, которая функционирует обычно не сама по себе, а в тесной связи с корой большого мозга и кортикоспинальной системой двигательного контроля. Действительно, большинство входящих сигналов базальные ганглии получают от коры большого мозга, а почти все выходящие из этих ганглиев сигналы возвращаются назад к коре.

На рис. 56–9 показаны анатомические связи базальных ганглиев с другими структурами головного мозга. На каждой стороне мозга эти ганглии состоят из *хвостатого ядра*, *скорлупы*, *бледного шара*, *черного вещества* и *субталамического ядра*. Они располагаются в основном латеральнее таламуса и вокруг него, занимая бóльшую часть внутренних регионов обоих полушарий большого мозга. Видно также, что почти все двигательные и чувствительные нервные волокна, связывающие кору большого мозга и спинной мозг, проходят через пространство, лежащее между основными структурами базальных ганглиев, *хвостатым ядром* и *скорлупой*. Это пространство называют *внутренней капсулой* мозга. Для данного обсуждения важно наличие тесной связи между базальными ганглиями и кортикоспинальной системой двигательного контроля.

Нервный контур базальных ганглиев. Как показано на рис. 56–10, анатомические связи между базаль-

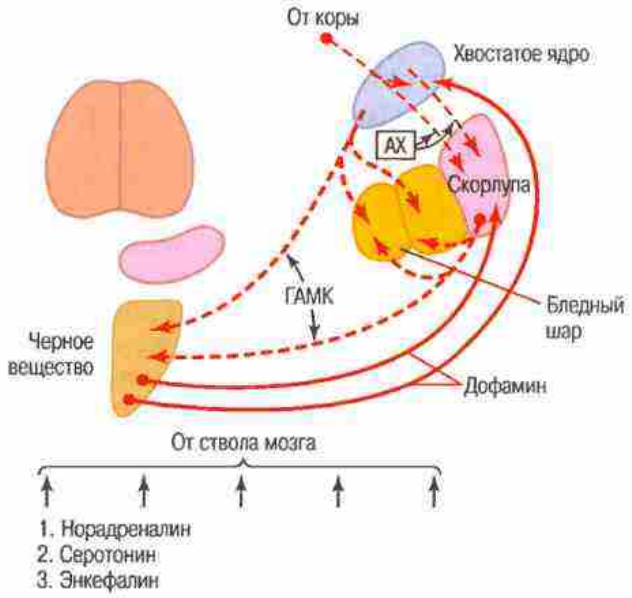


Рис. 56–14

Нервные пути, секретирующие различные типы нейромедиаторов в базальных ганглиях. АХ – ацетилхолин; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ными ганглиями и другими элементами мозга, обеспечивающими двигательный контроль, сложные. Слева показаны моторная кора, таламус и действующие вместе с ними ствол мозга и мозжечковый контур. Справа представлен главный контур системы базальных ганглиев, демонстрирующий наиболее важные взаимосвязи внутри самих ганглиев и обширные входящие и выходящие пути, соединяющие другие регионы мозга и базальные ганглии.

В следующих разделах мы сосредоточимся на двух главных контурах: *контуре скорлупы* и *контуре хвостатого ядра.*

Участие базальных ганглиев в выполнении сложных двигательных программ. Контур скорлупы

Одной из главных функций базальных ганглиев в двигательном контроле является их участие в регуляции выполнения сложных двигательных программ вместе с кортикоспинальной системой, например в движении при написании букв. При серьезном поражении базальных ганглиев корковая система двигательного контроля больше не может обеспечить эти движения. Вместо этого почерк человека становится грубым, как будто он впервые учится писать.

К другим сложным двигательным актам, требующим участия базальных ганглиев, относят резание ножницами, забивание гвоздей молотком, броски баскетбольного мяча через обруч, ведение мяча в футболе, бросание мяча в бейсболе, движения лопатой при копании земли, большинство процессов вокализации, управляемые движения глаз и практически любое из наших точных движений, в большинстве случаев выполняемых бессознательно.

Нервные пути контура скорлупы. На рис. 56–11 показаны главные пути через базальные ганглии, участвующие в выполнении приобретенных форм двигательной активности. Эти пути в основном начинаются в премоторной коре и в соматосенсорных областях сенсорной коры. Затем они проходят в скорлупу (главным образом минуя хвостатое ядро), отсюда — к внутренней части бледного шара, далее — к переднему вентральному и вентролатеральному ядрам таламуса и, наконец, возвращаются к первичной моторной коре большого мозга и к областям премоторной коры и дополнительной коры, тесно связанным с первичной моторной корой. Таким образом, *основные входы в контур скорлупы исходят из областей мозга, прилежащих к первичной моторной коре,* но не из самой первичной коры. Зато выходы из этого контура идут в основном к *первичной* моторной коре или к тесно связанным с ней областям *премоторной* и *дополнительной* моторной коры. В тесной связи с этим первичным контуром скорлупы функционируют вспомогательные контуры, идущие от скорлупы через внешнюю часть бледного шара, субталамус и черное вещество, возвращаясь в итоге к моторной коре через таламус.

Нарушения двигательных функций при поражении контура скорлупы: атетоз, гемибаллизм и хорея. Как участвует контур скорлупы в обеспечении выполнения сложных двигательных актов? Ответ не ясен. Однако когда часть контура поражается или блокируется, некоторые движения значительно нарушаются. Например, поражения *бледного шара* обычно ведут к спонтанным и часто постоянным *волнообразным движениям* кисти, руки, шеи или лица. Такие движения называют *атетозом.*

Поражение *субталамического ядра* часто ведет к появлению *размашистых движений* всей конечности. Это состояние называют *гемибаллизмом.*

Множественные мелкие поражения в *скорлупе* ведут к появлению *быстрых подергиваний* в кистях, лице и других частях тела, что называют *хореей.*

Поражения *черного вещества* ведут к распространенному и чрезвычайно тяжелому заболеванию с характерными для него *ригидностью, акинезией* и *тремором.* Это заболевание известно как *болезнь Паркинсона* и подробно будет обсуждаться далее.

Роль базальных ганглиев в когнитивном контроле двигательных актов. Контур хвостатого ядра

Понятие *«когнитивная способность»* означает мыслительные процессы мозга, использующие как сенсорную информацию, поступающую в мозг, так и информацию, уже накопленную в памяти. Большинство наших двигательных актов являются следствием реализации генерируемых в мозге мыслей — процесса, который называют *когнитивным контролем двигательной активности.* Главную роль в этом контроле играет хвостатое ядро.

Нервные связи между хвостатым ядром и кортикоспинальной моторной системой, показанные на рис. 56–12, слегка отличаются от связей контура скорлупы. Отчасти это связано с тем, что хвостатое ядро, как видно на рис. 56–9, распространяется во все доли большого мозга, начинаясь впереди в лобных долях, затем проходя через теменные и затылочные доли и, наконец, загибаясь снова вперед в височные доли, образуя подобие буквы «С». Кроме того, хвостатое ядро получает основную часть своего «входа» из *ассоциативных областей коры* большого мозга, лежащих над хвостатым ядром, главным обра-

зом из областей, которые объединяют разные типы сенсорной и моторной информации в соответствующие мыслительные программы.

После того как сигналы из коры большого мозга достигают хвостатого ядра, они передаются к внутренней части бледного шара, затем к релейным ядрам переднего вентрального и вентролатерального таламуса и в итоге — назад к префронтальной, премоторной и дополнительной моторной областям коры большого мозга. Однако практически ни один из возвращающихся сигналов не идет непосредственно к первичной моторной коре. Вместо этого сигналы идут к тем вспомогательным моторным регионам в премоторной и дополнительной моторной областях, которые имеют дело не с возбуждением отдельных мышечных движений, а с организацией программ последовательных движений, длящихся 5 сек или более.

Хорошей иллюстрацией сказанного будет мгновенная и автоматическая реакция человека, увидевшего приближение льва. Он: (1) отворачивается от льва; (2) начинает бежать; (3) даже пытается влезть на дерево. Без когнитивных функций у человека не может быть интуитивного знания, позволяющего без слишком длительного размышления реагировать быстро и соответствующим образом. Таким образом, когнитивный контроль двигательной активности определяет подсознательно и в течение секунд, какой комплекс движений будет полезен для достижения сложной цели, хотя само двигательное поведение в этом случае может продолжаться в течение многих секунд.

Участие базальных ганглиев в изменении временны́х характеристик и масштабного соотношения движений

В процессе регуляции движений реализуются две важные способности мозга: (1) определять, как быстро движение должно выполняться; (2) контролировать должную амплитуду движения. Например, человек может писать букву «а» медленно или быстро. Так же он может написать маленькую «а» на листке бумаги или большую «а» на классной доске. Независимо от выбора пропорции буквы остаются примерно одинаковыми.

У больного с тяжелым поражением базальных ганглиев эти функции распределения во времени и масштабного соотношения движений недостаточны; иногда они практически отсутствуют. Базальные ганглии и здесь функционируют не в одиночку, а в тесной связи с корой большого мозга. Особенно важной областью коры является задняя теменная кора, представляющая собой локус пространственных координат для регуляции движений всех частей тела, а также для соотношения тела и его частей со всем его окружением. На рис. 56–13 показано, как человек, лишенный левой задней теменной коры, может рисовать лицо другого человека, изображая правильно пропорции с правой стороны, но почти игнорируя левую сторону (которая в его правом поле зрения). Такой человек также не будет пытаться пользоваться своей правой рукой, правой кистью или другими правыми частями тела для выполнения задач, почти не осознавая, что эти части его тела существуют.

Поскольку хвостатое ядро системы базальных ганглиев функционирует в основном в связи с ассоциативными областями коры большого мозга, например задней теменной корой, по-видимому, определение скоростных характеристик и масштабных соотношений движений является функциями этого контура когнитивного двигательного контроля хвостатого ядра. Однако наше понимание функции базальных ганглиев все еще так неопределенно, что многое из того, что обсуждается в нескольких последних разделах, является предположением, логическим умозаключением, а не доказанным фактом.

Функции специфических нейромедиаторов в системе базальных ганглиев

Рис. 56–14 демонстрирует взаимодействие нескольких известных специфических нейромедиаторов, функционирующих в пределах базальных ганглиев. На рисунке показаны: (1) *дофаминовые* пути от черной субстанции к хвостатому ядру и скорлупе; (2) пути *гамма-аминомасляной кислоты* от хвостатого ядра и скорлупы к бледному шару и черной субстанции; (3) *ацетилхолиновые* пути от коры к хвостатому ядру и скорлупе; (4) множество общих путей от ствола мозга, секретирующих *норадреналин*, *серотонин*, *энкефалин* и некоторые другие нейромедиаторы в базальных ганглиях и других частях большого мозга. В дополнение к ним имеются *множественные глутаматные пути* (на рисунке не показаны), обеспечивающие основную часть возбуждающих сигналов, которые уравновешивают большое количество тормозных сигналов, передаваемых главным образом такими тормозными медиаторами, как дофамин, ГАМК и серотонин. О некоторых из этих медиаторов и гормональных системах будет сказано подробнее в следующих разделах при обсуждении поражений базальных ганглиев, а также в главах при обсуждении проблем поведения, сна и бодрствования и функций автономной нервной системы.

В данный момент следует вспомнить, что нейромедиатор ГАМК всегда функционирует как тормозной агент. Следовательно, ГАМК-нейро-

ны в петлях обратной связи от коры через базальные ядра и затем назад к коре делают практически все эти петли петлями не положительной, а *отрицательной обратной связи*, таким образом придавая стабильность системам двигательного контроля. Дофамин в большинстве частей мозга является тормозным нейромедиатором; кроме того, при определенных условиях он функционирует как стабилизатор.

Клинические синдромы, развивающиеся при поражениях базальных ганглиев

Помимо *атетоза* и *гемибаллизма*, которые уже упоминались в связи с поражениями бледного шара и субталамуса, две другие болезни развиваются при поражении базальных ганглиев: *болезнь Паркинсона* и *болезнь Гентингтона*.

Болезнь Паркинсона. Болезнь Паркинсона, известная также как *дрожательный паралич*, является результатом широко распространенного разрушения той части черного вещества (компактная часть), которая посылает нервные волокна, секретирующие дофамин, к хвостатому ядру и скорлупе. Эта болезнь характеризуется: (1) ригидностью многих мышц тела; (2) непроизвольным тремором вовлеченных областей, развивающимся даже в покое, с постоянной частотой 3–6 циклов в секунду; (3) серьезными трудностями в инициации движений, что называют *акинезией*.

Причины этих двигательных нарушений неизвестны. Однако дофамин, секретируемый в хвостатом ядре и скорлупе, является тормозным медиатором; следовательно, разрушение дофаминергических нейронов в черном веществе больного паркинсонизмом теоретически может привести к гиперактивности хвостатого ядра и скорлупы. Это, возможно, сопровождается наличием постоянных возбуждающих сигналов, передаваемых к кортикоспинальной системе двигательного контроля. Вследствие возникающего в результате избыточного возбуждения многих или всех мышц тела развивается их *ригидность*.

После потери торможения в контурах обратной связи возбуждение в некоторых из этих контуров может легко *осциллировать*, что ведет к *тремору*, характерному для болезни Паркинсона. Этот тремор принципиально отличается от мозжечкового, поскольку наблюдается постоянно в состоянии бодрствования, следовательно, является *непроизвольным тремором*. Мозжечковый тремор, наоборот, появляется лишь при выполнении человеком произвольных движений, и поэтому его называют *интенционным тремором*.

Акинезия при болезни Паркинсона доставляет больному гораздо бóльшие неудобства, чем симптомы мышечной ригидности и тремор, поскольку для выполнения даже самого простого движения при выраженном паркинсонизме человек должен проявить высочайшую степень концентрации. Психическое напряжение, необходимое для выполнения желаемого движения, часто находится на грани волевых возможностей больного. Движения, если они все же осуществляются, обычно неуклюжие и прерывистые вместо плавных. Причина этой акинезии все еще спекулятивна. Однако секреция дофамина в лимбической системе, особенно в *прилежащем ядре* (*nucleus accumbens*), часто уменьшена наряду с ее снижением в базальных ганглиях. Существует предположение, что это может угнетать психическое побуждение к моторной активности столь сильно, что в результате возникает акинезия.

Лечение препаратом L-Дофа (леводофа). Введение *L-Дофа* больным болезнью Паркинсона обычно облегчает многие симптомы, особенно ригидность и акинезию. Полагают, что причиной этого является превращение в мозге L-Дофа в дофамин, который восстанавливает нормальный баланс между торможением и возбуждением в хвостатом ядре и скорлупе. Введение самого дофамина не оказывает такого влияния, поскольку дофамин имеет химическую структуру, не позволяющую ему проходить через гематоэнцефалический барьер. Однако несколько иная структура L-Дофа позволяет ему пройти этот барьер.

Лечение препаратом L-Депренил (леводепренил). Другим средством для лечения болезни Паркинсона является L-Депренил. Это лекарство тормозит активность моноаминоксидазы, которая ответственна за разрушение большей части секретируемого дофамина. Следовательно, выделяемый дофамин остается в ткани базальных ганглиев в течение длительного времени. Кроме того, по непонятной причине это лечение помогает замедлить разрушение дофамин-секретирующих нейронов в черном веществе. Следовательно, соответствующая комбинация леводофы с леводепренилом при лечении паркинсонизма обычно обеспечивает гораздо более выраженный терапевтический эффект, чем при раздельном использовании этих лекарств.

Лечение трансплантированными дофаминовыми клетками. Для лечения болезни Паркинсона с определенным кратковременным успехом использовали трансплантацию в хвостатое ядро и скорлупу дофамин-секретирующих клеток (извлеченных из мозга абортированных плодов). Однако эти клетки живут не более нескольких месяцев. Если удастся добиться их выживаемости, вероятно, это будет лечением будущего.

Лечение путем частичного разрушения контура обратной связи в базальных ганглиях. Поскольку большинство нарушений при болезни Паркинсона связаны с патологическими сигналами из базальных ганглиев к двигательной коре, предпринимаются многочисленные попытки лечить этих больных путем хирургической блокады проведения этих сигналов. В течение ряда лет производилось хирургическое повреждение вентролатеральных и передних вентральных ядер таламуса, что блокировало часть контура обратной связи от базальных ганглиев к коре. Лечение было в разной степени успешным, но иногда возникали серьезные неврологические наруше-

ния. Для лечения обезьян с болезнью Паркинсона использовали метод повреждения области субталамуса, иногда с удивительно хорошими результатами.

Болезнь Гентингтона (хорея Гентингтона). Болезнь Гентингтона — наследственное заболевание, первые симптомы которого обычно проявляются в возрасте 30–40 лет. Отличительным признаком заболевания является появление вначале быстрых отрывистых сокращений отдельных мышц, которые постепенно сменяются резкими искажениями движений всего тела. Кроме того, наряду с двигательной дисфункцией развивается выраженная деменция (слабоумие).

Полагают, что нарушения движений при болезни Гентингтона связаны с потерей большинства клеточных ГАМК-секретирующих нейронов в хвостатом ядре и скорлупе и ацетилхолин-секретирующих нейронов во многих частях головного мозга. Терминали аксонов ГАМК-нейронов в норме тормозят части бледного шара и черного вещества. Считают, что потеря этого торможения приводит к возникновению в бледном шаре и черном веществе спонтанных вспышек активности, приводящих к искажению движений.

Слабоумие при болезни Гентингтона, вероятно, связано с потерей не ГАМК-нейронов, а ацетилхолин-секретирующих нейронов, особенно в «мыслящих» областях коры большого мозга.

Обнаружен патологический ген, вызывающий болезнь Гентингтона. Он имеет многократно повторяющийся кодон ЦАГ, кодирующий множество лишних молекул *глютаминовой* аминокислоты в молекулярной структуре патологического белка нервных клеток, называемого *гентингтин* (*huntingtin*), который и вызывает симптомы заболевания. Механизм развития патологических изменений под действием этого белка в настоящее время является предметом многих научных исследований.

Интеграция разных отделов общей системы регуляции движений

Теперь попробуем объединить, насколько это возможно, все, что мы знаем об общем контроле движений. Для этого сначала проведем краткий обзор разных уровней регуляции.

Уровень спинного мозга

В спинном мозге заложены программы локальных движений для всех мышечных областей тела, например рефлексы отдергивания, помогающие убрать любую часть тела от источника боли. На уровне спинного мозга осуществляются также сложные ритмические движения, например движения конечностей вперед-назад, характерные для ходьбы с одновременными реципрокными движениями на противоположной стороне тела или реципрокными отношениями между задними и передними конечностями у четвероногих животных.

Все эти программы спинного мозга могут приводиться в действие вышерасположенными уровнями регуляции двигательной активности или затормаживаться, когда высшие уровни принимают контроль на себя.

Уровень ромбовидного мозга

Ромбовидный мозг обеспечивает две важные функции в общей регуляции двигательной активности организма: (1) поддержание тонуса осевых мышц тела для обеспечения стояния; (2) постоянное изменение степени тонического напряжения различных мышц в ответ на информацию от вестибулярного аппарата для поддержания равновесия тела.

Уровень двигательной коры

Двигательная система коры обеспечивает большинство сигналов, идущих к спинному мозгу и активирующих двигательную активность. Она функционирует отчасти путем подачи последовательных и параллельных команд, которые приводят в действие различные двигательные программы спинного мозга. Двигательная кора может также изменить интенсивность различных программ или модифицировать их временны́е и другие характеристики. При необходимости кортикоспинальная система может действовать в обход спинальных программ, заменяя их двигательными актами более высоких уровней из мозгового ствола или коры большого мозга. Корковые программы обычно сложные; кроме того, им можно обучиться, тогда как программы спинного мозга — главным образом врожденные и, как говорят, «жестко закрепленные».

Сопряженные функции мозжечка. Мозжечок функционирует вместе со всеми уровнями двигательного контроля. Он тесно связан со спинным мозгом, особенно для усиления рефлекса на растяжение, поэтому когда сокращающаяся мышца сталкивается с неожиданно тяжелой нагрузкой, длительный сигнал рефлекса на растяжение, передаваемый в мозжечок и обратно к спинному мозгу, значительно усиливает эффект сопротивления нагрузке основного рефлекса на растяжение.

На уровне ствола мозга функция мозжечка обеспечивает плавность и непрерывность постуральных движений тела (без патологических колебаний), особенно быстрых движений, необходимых для поддержания равновесия.

На уровне коры большого мозга мозжечок действует в связи с корой, обеспечивая много вспомогательных двигательных функций, особенно придавая дополнительную двигательную силу для быстрого включения мышечного со-

кращения в начале движения. Ближе к окончанию каждого движения *мозжечок* включает мышцы-антагонисты в точно определенный момент и с соответствующей силой, чтобы остановить движение в запланированной точке. Более того, есть достоверные физиологические данные о том, что все аспекты этого функционирования мозжечка по принципу включение–выключение могут совершенствоваться в процессе жизненного опыта.

Мозжечок функционирует совместно с корой больших полушарий еще на одном уровне моторного контроля: он помогает программировать заранее мышечные сокращения, которые требуются для плавного перехода от текущего быстрого движения в одном направлении к следующему быстрому движению в другом направлении, причем все это осуществляется в течение доли секунды. Нервный контур для этого проходит от коры большого мозга к большим латеральным зонам полушарий мозжечка и затем назад — к коре большого мозга.

Мозжечок функционирует, когда мышечные движения должны осуществляться быстро. Без мозжечка медленные и сознательные движения могут еще происходить, но кортикоспинальной системе трудно доводить до конца быстрые, меняющиеся движения, предназначенные для достижения особой цели, или гладко переходить от одного быстрого движения к следующему.

Сопряженные функции базальных ганглиев. Базальные ганглии участвуют в регуляции движений совершенно иным путем, чем мозжечок. Их наиболее важными функциями являются: (1) помощь коре в выполнении подсознательных, но *приобретенных двигательных программ*; (2) содействие планированию множественных параллельных и последовательных программ движения, которые разум должен собрать вместе для достижения намеченной цели.

К двигательным программам, требующим участия базальных ганглиев, относят, например, программы для написания различных букв, бросания мяча и печатания на пишущей машинке. Базальные ганглии также нужны для модификации этих программ, чтобы писать буквы мелко или очень крупно, т.е. регулировать амплитуду движений при выполнении двигательной программы.

На еще более высоком уровне регуляции существует другой совместный контур коры большого мозга и базальных ганглиев. Он начинается с мыслительных процессов в коре и обеспечивает общую последовательность действий в ответ на каждую новую ситуацию, например планирование немедленной двигательной реакции в ответ на удар в лицо со стороны противника или на неожиданное нежное объятие.

Что побуждает нас действовать?

Что заставляет нас переходить от состояния покоя к активным действиям? Мы только начинаем изучать мотивационные системы мозга. По существу, мозг имеет более старое ядро, расположенное ниже, впереди и латеральнее таламуса, включающее гипоталамус, миндалевидное тело, гиппокамп, область перегородки впереди гипоталамуса и таламуса и даже старые регионы самого таламуса и коры большого мозга. Действуя совместно, эти отделы инициируют большинство моторных и других функциональных активностей мозга. Совокупность этих структур называют *лимбической системой* мозга. Мы подробно обсудим эту систему в главе 58.

Литература

Albin R.L. Dominant ataxias and Friedreich ataxia: an update. Curr Opin Neurol 16:507, 2003.

Barnham K.J., Masters C.L., Bush A.I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. Nat Rev Drug Discov 3:205, 2004.

Brooks V.B., Thach W.T. Cerebellar control of posture and movement. In: Handbook of Physiology, Sec. 1, Vol. II. Bethesda: American Physiological Society, 1981, p. 877.

DeKosky S.T., Marek K. Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. Science 302:830, 2003.

de Zeeuw C.I., Strata P., Voogd J. The Cerebellum: From Structure to Control. Amsterdam: Elsevier, 1997.

Elble R.J. Origins of tremor. Lancet 355:1113, 2000.

Garwicz M., Ekerot C.-F., Jorntell H. Organizational principles of cerebellar neuronal circuitry. News Physiol Sci 13:26, 1998.

Gibson A.R., Horn K.M., Pong M. Inhibitory control of olivary discharge. Ann N Y Acad Sci 978:219, 2002.

Goodale M.A., Westwood D.A. An evolving view of duplex vision: separate but interacting cortical pathways for perception and action. Curr Opin Neurobiol 14:203, 2004.

Ito M. Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. Physiol Rev 81:1143, 2001.

Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. Principles of Neural Science, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Keifer J., Houk J.C. Motor function of the cerebellorubrospinal system. Physiol Rev 74:509, 1994.

Li J.Y., Plomann M., Brundin P. Huntington's disease: a synaptopathy? Trends Mol Med 9:414, 2003.

Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M., Marin C. et al. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. Neurology 62 (1 Suppl 1):S17, 2004.

Ohyama T., Medina J.F., Nores W.L., Mauk M.D. Trying to understand the cerebellum well enough to build one. Ann N Y Acad Sci 978:425, 2002.

Olanow C.W. The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. Annu Rev Med 55:41, 2004.

Samii A., Nutt J.G., Ransom B.R. Parkinson's disease. Lancet 363:1783, 2004.

Schweighofer N., Doya K., Kuroda S. Cerebellar aminergic neuromodulation: towards a functional understanding. Brain Res Brain Res Rev 44:103, 2004.

Sethi K.D. Tremor. Curr Opin Neurol 16:481, 2003.

Кора большого мозга, интеллектуальные функции мозга, обучение и память

По иронии судьбы, из всех отделов головного мозга меньше всего мы знаем о функциях коры большого мозга, хотя совершенно очевидно, что это самая большая часть нервной системы. В тоже время известны эффекты поражения или специфической стимуляции различных участков коры. В первой части этой главы обсуждаются фактические данные о функциях коры; затем кратко представлены основные теории о нервных механизмах, участвующих в мыслительных процессах, памяти, анализе сенсорной информации и др.

Физиологическая анатомия коры большого мозга

Функциональной частью коры большого мозга является тонкий слой нейронов, покрывающий поверхность всех извилин. Толщина этого слоя составляет лишь 2–5 мм, а общая площадь равна примерно 0,25 м^2. В целом кора большого мозга содержит примерно 100 млрд нейронов.

На рис. 57–1 показана типичная гистологическая структура коры большого мозга с последовательными слоями разных типов нейронов. Большинство нейронов относят к трем типам: (1) *зернистые* (также называемые *звездчатыми*); (2) *веретенообразные*; (3) *пирамидные*, получившие свое название за характерную пирамидальную форму.

Зернистые нейроны обычно имеют короткие аксоны и, следовательно, функционируют в основном как вставочные нейроны, которые проводят нервные сигналы только на небольшие расстояния в пределах самой коры. Некоторые нейроны — возбуждающие, они выделяют в основном нейромедиатор *глутамат*; другие — тормозящие, основным нейромедиатором которых является *гамма-аминомасляная кислота* — главный тормозящий нейромедиатор. Сенсорные области коры, а также ассоциативные, расположенные между сенсорными и моторными областями, содержат большое количество зернистых клеток, что дает основание предполагать высокую степень внутрикортикальной обработки входящих сенсорных сигналов в пределах сенсорных и ассоциативных областей.

Пирамидные и *веретенообразные клетки* дают начало почти всем волокнам, выходящим из коры. Пирамидные клетки — более крупные и многочисленные, чем веретенообразные. Они являются источником длинных толстых нервных волокон, которые идут, не прерываясь, в спинной мозг. Они также дают начало крупным подкорковым пучкам ассоциативных волокон, проходящим от одной крупной части головного мозга к другой.

Справа на рис. 57–1 показана типичная организация нервных волокон в пределах разных слоев коры большого мозга. Обратите особое внимание на большое число *горизонтальных волокон*, которые распространяются между прилежащими областями коры. Также отметьте *вертикальные волокна*, идущие к коре и от нее к нижележащим областям мозга. Некоторые из них проходят весь путь до спинного мозга или направляются к отдаленным регионам коры большого мозга через длинные ассоциативные пучки.