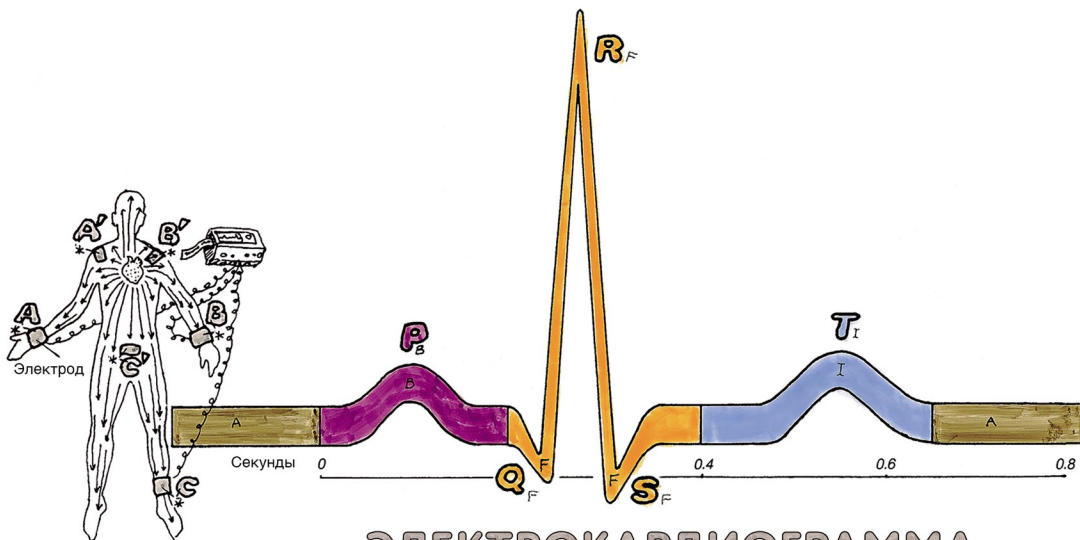


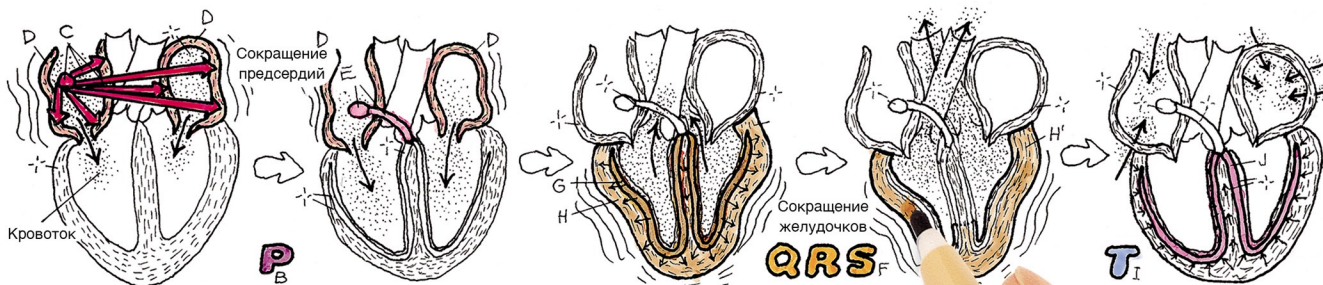
У. Кэпит, Р. Мейси, Э. Мейсами

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА: АТЛАС-РАСКРАСКА

2-е издание
ШИКАРНОЕ ПРОДОЛЖЕНИЕ БЕСТСЕЛЛЕРА
«Анатомия человека:
атлас-раскраска»



ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА
(ЭКГ)



ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ _C

P-ЗУБЕЦ _D

ВОЗБУЖДЕНИЕ

СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА _E

ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ _F

ВОЗБУЖДЕНИЕ АВ-УЗЛА, АВ-ПУЧКА _G

QRS-КОМПЛЕКС _H

ВОЗБУЖДЕНИЕ _I

ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ _J

ОБЩАЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ _{J1}

T-ЗУБЕЦ _K

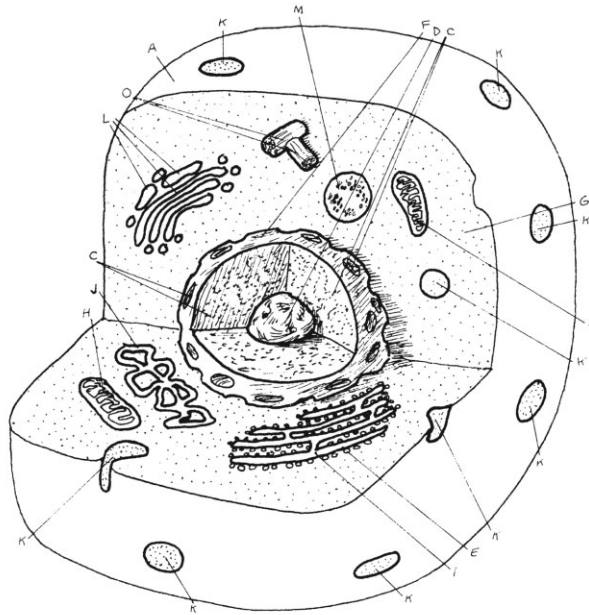
РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ _{J2}



2-е издание
Шикарное продолжение бестселлера
«Анатомия человека:
атлас-раскраска»

У. Кэпит, Р. Мейси, Э. Мейсами

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА: АТЛАС-РАСКРАСКА



Москва
2018

УДК 612(084.4)
ББК 28.707.3я6
К20

Wynn Kapit, Robert I. Macey, Esmail Meisami

THE PHYSIOLOGY COLORING BOOK (2ND EDITION)

Authorized translation from the English language edition,
entitled PHYSIOLOGY COLORING BOOK, THE, 2nd edition; ISBN 0321036638;
by KAPIT, WYNN; and MACEY, ROBERT I.; and MEISAMI, ESMAIL;
published by Pearson Education, Inc. Copyright © 2000 /copyright holder from the original/. All rights reserved.
No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical,
including photocopying, recording or by any information storage retrieval system,
without permission from Pearson Education, Inc.

Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме
и какими бы то ни было средствами, электронными или механическими, включая фотокопирование,
запись или использование в любой системе хранения и поиска информации без разрешения
от компании Pearson Education.

Кэпит, Уинн.

К20 Физиология человека: атлас-раскраска / Уинн Кэпит, Роберт Мейси, Эсмаил Мейсами ; [пер. с англ. С. Грозовского]. — Москва : Издательство «Э», 2018. — 348 с. : ил. — (Медицинский атлас).

ISBN 978-5-699-90764-9

Бестселлеры «Анатомия человека: атлас-раскраска» и «Физиология человека: атлас-раскраска» вот уже более 35 лет являются лидерами среди учебных и практических атласов. Это уникальное пособие: его лаконичный текст и точные иллюстрации, нарисованные вручную, разработаны специально для интерактивного изучения физиологии – раскрашивания.

Визуальные ассоциации, доступный и оригинальный цветовой ключ — и интерактивное обучение стало проще, интереснее и эффективнее.

Студенты медицинских вузов уже несколько лет изучают анатомию именно таким образом. Пришло время и для изучения физиологии: быстро, надежно и интересно. Выверенная наглядная структура, удобная навигация и краткие поясняющие тексты позволят широкому кругу читателей получить представления о разных системах и органах, разбираться в физиологии человека наравне с профессионалами.

УДК 612(084.4)
ББК 28.707.3я6

ISBN 978-5-699-90764-9

© Грозовский С., перевод на русский язык, 2017
© ООО «Издательство «Наше слово», 2017
© ООО «Издательство «Э», 2017

ВОСТОРЖЕННЫЕ ОТЗЫВЫ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ

ОТ УЧАЩИХСЯ:

"Совершенно замечательная книга! Мне очень нравится, как темы в книге разделены на подразделы, так что читатели могут точно найти интересующие их главы, в которых они испытывают затруднения... Она идеально подходит для студента, изучающего физиологию".

Трейси Муллауэр, Колледж Калвер-Стоктон (штат Миссури)

"Изобилие аналогий в тексте и удивительно эффектные иллюстрации... точнее объясняют концепции, которые логично запоминаются и которые легко понять, чем в использованном мной учебнике анатомии и физиологии. Стиль изложения сочетает в себе аналогии, примеры и подробную информацию в очень удобном для чтения формате... Простые, запоминающиеся и просто красивые рисунки – одна из наиболее сильных сторон данной книги".

Джон Позар, колледж общины Чемекита (штат Орегон)

"Объем книги является наиболее приемлемым по причине краткости изложения... Я ценю краткость этого стиля и предпочитаю «голые факты» тем учебникам, которые отличаются «повышенным дружелюбием», но на самом деле переливают из пустого в порожнее".

Жаклин Тилли, колледж общины Меза (штат Аризона)

"Атлас-раскраска по физиологии предлагает более полные объяснения, чем принстонская «Рабочая тетрадь по физиологии», слишком упрощенная и с диаграммами, которые являются слишком абстрактными. Эта книга определенно воспринимается как более авторитетная и академическая".

Питер Кэй, колледж общины Брукдейл (штат Нью-Джерси)

"Картинки достаточно эффективно запоминаются, а иллюстрированные аналогии забавляют, например, этот супермен, работающий с ионным насосом... Эта книга динамичная, увлекательная и веселая".

Мередит Блоджет, технологический колледж общины Мидлсекс (штат Кентукки)

ОТ ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ:

"Атлас-раскраска по физиологии по-новому, в инновационном ключе раскрывает представленные темы. Она точно и эффективно акцентирует внимание на основных вопросах физиологии. Книга ценна для студентов, аспирантов, изучающих врачебное дело, будущих медсестер и стоматологов, а также для других, заинтересованных в базовых биологических и клинических науках".

Томас Адамс, Мичиганский государственный университет

"Абсолютно превосходно, кратко, с четкими объяснениями многих основных физических принципов, которые имеют важное значение для физиологии, но часто вводят в заблуждение студентов... Иллюстрации отличные".

Терри Махен, Калифорнийский университет в Беркли

"Одной из сильных сторон этого текста является его удивительная доходчивость при таком кратком рассмотрении различных тем. Текст основан на базовой информации для облегчения понимания".

Джим Херман, Техасский Университет механизации сельского хозяйства

"Отличная графика держит сознание в четких визуальных рамках для иллюстрирования концепций. В то же время, хорошо написанный текст описывает подробности... Книга намного превосходит упрощенную линию серийного издания Принстонского обзорника и намного богаче в подаче материала".

Стив Уиклер, Калифорнийский государственный политехнический университет в Помоне

"Я думаю, что книга занимательна и является полезным учебным пособием для студентов".

Марк Нельсон, Университет штата Иллинойс, Урбана-Шампейн

"Я рассмотрел ряд книг с наглядными раскрасками прежде, чем остановиться на этой. Я выбрал ее из-за моего знакомства с книгой «Анатомия человека: атлас-раскраска» тех же авторов. Мне понравились иллюстрации, текст и цена... Такая книга, на мой взгляд, является неотъемлемой частью процесса обучения".

Стэнли Ирвин, Колледж Восточной Юты

ОБ АВТОРАХ:

У. КЭПИТ

Уинн Кэпит – оформитель книги "Физиология человека: атлас-раскраска". Он также иллюстрировал чрезвычайно популярные книги "Анатомия человека: атлас-раскраска" и "География: атлас-раскраска". "Анатомия человека: атлас-раскраска" стоит у истоков нового жанра научной книги и стала классикой с более чем 2,5 миллионным тиражом. Мистер Кэпит получил степень бакалавра биологических наук, бакалавра права в Университете Майами и степень магистра гуманитарных наук в Калифорнийском университете в Беркли.

Р. МЕЙСИ

Роберт Мейси – заслуженный профессор кафедры молекулярной и клеточной биологии Калифорнийского университета в Беркли, профессор физиологии и заведующий кафедрой физиологии и анатомии в Беркли. Доктор Мейси – автор многочисленных исследовательских статей и обзоров, посвященных мембранному транспорту, а также статей по физиологии человека. Он получил докторскую степень в Чикагском университете.

Э. МЕЙСАМИ

Эсмаил Мейсами – профессор кафедры молекулярной и интегративной физиологии в Университете штата Иллинойс в Урбана-Шампейне. Он автор и редактор раздела по биологии, физиологии, человеческому росту и развитию, а также по развитию нервных функций, является автором множества научных работ по сенсорным системам и участию гормонов в развитии мозга. Он получил докторскую степень в области физиологии в Калифорнийском университете в Беркли.

Другие учебники-раскраски издательства Benjamin/Cummings Science:

Анатомия в картинках, второе издание, Винн Капит и Лоуренс Элсон

Микробиология в картинках, И. Эдвард Алкамо и Лоуренс Элсон

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА: АТЛАС-РАСКРАСКА

Уинн Кэпит

Дизайнер и иллюстратор

Роберт И. Мейси

Почетный профессор

физиологии

Калифорнийского университета

в Беркли

Эсмаил Мейсами

Профессор физиологии

Университета штата Иллинойс

Отдельный бренд АО "Addison Wesley Longman"

Первый издатель – "HarperCollins Publishers College"

Сан-Франциско • Ридинг, Массачусетс • Нью-Йорк • Харлоу, Англия • Дон-Миллс, провинция Онтарио, Канада • Сидней • Мехико • Мадрид • Амстердам

Издатель: Дэрил Фокс

Редактор-поручитель: Эми Фолсом

Менеджер по маркетингу: Лорен Харп

Ответственный редактор: Венди Эрл

Выпускающий редактор: Дэвид Новак

Литературный редактор: Джилл Бридон

Напечатано типографией: The TypeStudio,

Санта-Барбара, штат Калифорния

Copyright © 2000 АО "Addison Wesley Longman"

Данный бренд принадлежит Benjamin/Cummings.

Все права защищены. Никакая часть данной публикации не может быть воспроизведена, сохранена в поисковой системе или передана в любой форме или любыми средствами, электронными, механическими, путем копирования, записи или с помощью иных средств массовой информации или вариантов, известных в настоящее время или в будущем, без предварительного письменного разрешения издателя. Произведено в Соединенных Штатах Америки. Одновременно опубликовано в Канаде.

Benjamin/Cummings Science Publishing

1301 Sansome Street

Сан-Франциско, штат Калифорния 9411

Предисловие

Введение

КЛЕТОЧНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

- 1 Строение клетки
- 2 Эпителиоциты
- 3 Репликация ДНК и деление клетки
- 4 Экспрессия генов и синтез белка
- 5 Метаболизм: роль и производство АТФ
- 6 Метаболизм: клеточное дыхание и цикл Кребса
- 7 Строение клеточных мембран
- 8 Теория растворов
- 9 Пути мембранного транспорта
- 10 Натрий-калиевый насос
- 11 Мембранные потенциалы
- 12 Взаимодействие клеток (ч. I: G белки/цикло-АМФ)
- 13 Взаимодействие клеток (ч. II: G белок/IP₃, Ca⁺⁺ и каналы)
- 14 Взаимодействие клеток (ч. III: каталитические рецепторы)

НЕРВ, МЫШЦА И СИНАПС

- 15 Нервный импульс
- 16 Контроль ионных каналов через мембранный потенциал
- 17 Ионы как основа таких явлений, как пороговый потенциал, принцип "все или ничего" и период рефрактерности
- 18 Передача нервных импульсов
- 19 Синаптическая передача
- 20 Нервно-мышечный синапс
- 21 Аксонный транспорт, микротрубочки и молекулярные двигатели
- 22 Строение мышц и теория скользящих нитей
- 23 Миозиновые двигатели и актиновые филаменты
- 24 Внутриклеточный Ca – "спусковой крючок" сокращения мышц
- 25 Отношение натяжения мышцы к ее длине
- 26 Суммирование сокращений и задействование моторных клеток
- 27 Источники энергии для работы мышц
- 28 Гладкие мышцы
- 29 Автономная нервная система (АНС)
- 30 АНС: медиаторы и рецепторы

КРОВООБРАЩЕНИЕ

- 31 Введение в кардиологию
- 32 Потенциал действия сердца
- 33 ЭКГ и проведение импульса в сердце
- 34 Электромеханическое сопряжение в сердечной мышце
- 35 Нейроконтроль сердца
- 36 Сердечные циклы: сердце-насос
- 37 Физика кровотока
- 38 Артериальное давление и его измерение
- 39 Строение капилляров и диффузия растворов
- 40 Фильтрация и реабсорбция в капиллярах
- 41 Лимфатическая система
- 42 Вены как депо крови и пути ее возвращения к сердцу
- 43 Локальный и системный контроль микрокровотока
- 44 Контроль и измерение минутного объема
- 45 Барорецепторные рефлексы и контроль кровяного давления
- 46 Геморрагии и перераспределение крови при изменении положения тела
- 47 Регуляторы кровяного давления

АБХКАНИЕ

- 48 Строение дыхательных путей
- 49 Механика дыхательных движений
- 50 ПАВ, поверхностное натяжение и растяжимость легких
- 51 Дыхательные объемы и вентиляция
- 52 Диффузия O₂ и CO₂ в легких
- 53 Функции гемоглобина

54 Перенос кислорода кровью

55 Транспорт CO₂, H⁺ и O₂

56 Контроль дыхательных движений

57 Гипоксия

ПОЧКИ

- 58 Введение в нефрологию
- 59 Фильтрация, реабсорбция и секреция
- 60 Функции проксимального канальца
- 61 Измерение фильтрации, реабсорбции и секреции
- 62 Регуляция скорости клубочковой фильтрации
- 63 Введение в кислотно-щелочной баланс
- 64 Регуляция кислотно-щелочного баланса почками
- 65 Регуляция калия дистальным нефроном
- 66 Водосбережение и антидиуретический гормон (АДГ)
- 67 Противоточный множитель петли Генле
- 68 Кровяное русло мозгового вещества почки как противоточный обменник
- 69 Регуляция воды в межклетниках: АДГ и альдостерон
- 70 Регуляция воды в межклетниках: механизм ангиотензин-ренин

ПИЩЕВАРЕНИЕ

- 71 Строение и функции пищеварительной системы
- 72 Пищеварение в ротовой полости: жевание, слюна и глотание
- 73 Физиология желудка
- 74 Гуморальная регуляция пищеварения
- 75 Нейрорегуляция пищеварения
- 76 Пищеварительная функция поджелудочной железы
- 77 Роль печени и желчи в пищеварении
- 78 Структура и подвижность тонкой кишки
- 79 Механизмы всасывания в тонкой кишке
- 80 Роль толстой кишки
- 81 Нарушения и заболевания пищеварительной системы

НЕРВНАЯ СИСТЕМА

- 82 Функциональная организация нервной системы
- 83 Структуры и общие функции головного мозга
- 84 Организация спинного мозга
- 85 Периферическая нервная система
- 86 Строение и функция периферических нервов
- 87 Механизмы возбуждения и торможения
- 88 Синапсы центральной нервной системы
- 89 Типы сенсорных рецепторов
- 90 Рецепторы и передача сенсорных сигналов
- 91 Входные нейроны, рецептивные поля и тактильные ощущения
- 92 Соматические сенсорные пути
- 93 Организация и функции сенсорной коры
- 94 Физиология боли и ее восприятия
- 95 Рефлексы
- 96 Произвольный моторный контроль
- 97 Роль базальных ганглиев и мозжечка в моторном контроле
- 98 Оптические функции глаза
- 99 Роль сетчатки в фототрансдукции и обработке изображения
- 100 Головной мозг и зрение
- 101 Звуки и ухо
- 102 Различение звуков; центральный отдел звукового анализатора
- 103 Чувство равновесия
- 104 Чувство вкуса
- 105 Чувство обоняния
- 106 ЭЭГ, сон/бодрствование и ретикулярная формация
- 107 Гипоталамус и внутренний контроль
- 108 Эмоции, инстинкт и лимбическая система
- 109 Физиология обучения и памяти
- 110 Биогенные амины, поведенческие функции и ментальные расстройства

- 111 Латеральность, язык (с лингвистической точки зрения) и кортикальная специализация
- 112 Влияние черепномозгового метаболизма и кровотока на функции головного мозга

ЖЕЛЕЗЫ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ И ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

- 113 Эндокринная система и формы гормональной связи
- 114 Действие гормонов на клеточном уровне
- 115 Механизмы гуморальной регуляции
- 116 Гипофиз, гипоталамус и нейросекреция: нейрогипофиз
- 117 Аденогипофиз и его контроль со стороны гипоталамуса
- 118 Гормон роста: ростовые и метаболические эффекты
- 119 Действие гормонов щитовидной железы
- 120 Паращитовидные железы и гуморальная регуляция плазматического кальция
- 121 Костные структуры и их рост
- 122 Эндокринная функция поджелудочной железы: синтез и секреция инсулина
- 123 Функции инсулина и глюкагона
- 124 Последствия недостатка инсулина: диабет
- 125 Мозговое вещество надпочечников: регуляция катехоламинов и их действие
- 126 Кортиковое вещество надпочечников: регуляция альдостерона и его действие
- 127 Кортиковое вещество надпочечников: действие кортизола
- 128 Половые гормоны надпочечников; нарушения в коре надпочечников
- 129 Гормоны, выделяемые непосредственно тканями: простагландины

Физиология метаболизма

- 130 Физиология обмена углеводов
- 131 Нейрорегуляция уровня сахара в крови
- 132 Гуморальная регуляция уровня сахара в крови
- 133 Обмен жиров
- 134 Регуляция обмена жиров

- 135 Физиология холестерина и липопротеинов
- 136 Белки: обмен и регуляция
- 137 Окисление питательных веществ, метаболическое тепло и уровень метаболизма
- 138 Регуляция аппетита, пища как топливо и энергетический баланс
- 139 Тучность и как ее избежать
- 140 Температура тела, производство тепла и теплопотери
- 141 Терморегуляция

КРОВЬ И ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА

- 142 Кроветворение, строение и функции крови
- 143 Красные кровяные тельца
- 144 Физиология агглютинации как основа феномена групп крови
- 145 Гемостаз и физиология свертывания крови
- 146 Белые клетки крови и их защитные функции
- 147 Приобретенный иммунитет: В-лимфоциты и гуморальный иммунитет
- 148 Т-лимфоциты и клеточный иммунитет

РАЗМНОЖЕНИЕ

- 149 Общий обзор человеческой половой системы
- 150 Функция яичек: образование спермы
- 151 Функции спермы и ее доставка; рефлексы эрекции и эякуляции
- 152 Действие тестостерона и гуморальная регуляция работы яичек
- 153 Функции яичников: формирование яйцеклетки и овуляция
- 154 Функции яичников: секреция и действие женских половых гормонов
- 155 Гуморальная регуляция активности яичников
- 156 Физиология спермы, яйцеклетки и оплодотворения
- 157 Раннее развитие, имплантация и взаимоотношения матери и плода
- 158 Регуляция беременности и родов
- 159 Регуляция роста млечных желез и лактации
- 160 Регуляция определения пола и полового развития
- 161 Фертильность и контрацепция

Указатель терминов

В новом издании "Физиологии человека: атлас-раскраска" наши подходы и идеи остаются по существу неизменными. Мы представляем автономный, современный краткий обзор физиологии человека. Материал подается с азав: информация преподносится по принципу последовательного усложнения и подходит как для учащихся колледжей и студентов-медиков, так и для занимающихся самообразованием непрофессионалов. Для достижения поставленных целей в рамках 161 раздела мы используем уникальные педагогические подходы, основанные на активном запоминании в процессе раскрашивания. Таким образом, мы представляем вашему вниманию нестандартную книгу, которая может стать альтернативой или дополнением к наиболее часто используемым учебникам.

Каковы же эти особенности, и как они применимы к физиологии? В случае с анатомией достоинства раскраски очевидны. Классическая анатомия — визуальная наука о четко определенных структурах. Раскрашивание иллюстраций представляет собой процесс, заслуживающий потраченного времени, эффективный потому, что этого нельзя сделать без личного внимания к деталям. Во многих отношениях раскрашиваемые структуры несколько похожи на рисунки. Это развивает оценку форм и относительных пропорций, и что, возможно, более важно, формирует мышечное чувство, поскольку движения рук интегрированы с визуальными стимулами. Кроме того, использование цветового кода повышает осведомленность о взаимосвязях и упрощает сложные рисунки, что вряд ли достижимо другими способами. Фактически, использование цветов ассоциативной связи со структурами организма делает из студента искушенного профессионала.

Поскольку функция напрямую зависит от строения, обучение физиологии посредством постижения структур имеет несомненные преимущества. Тем не менее, описание статических анатомических объектов является лишь отправной точкой. Отличительной особенностью физиологии является то, что она имеет дело с динамическими процессами. Это находит отражение в преобладании схем для описания сил, химических реакций, потоков, стационарных состояний, сигналов и обратной связи. Поскольку эти понятия абстрактны, они не были стандартизированы в общепринятом смысле, и потому их освоение представляет значительные трудности для начинающих студентов. В нашей книге эти трудности решаются несколькими способами.

В первую очередь, при помощи свободного использования иллюстраций и даже мультяшных персонажей, которые привносят «живые» движения в диаграммы, что позволяет студентам связать процесс с местом действия или с другими хорошо знакомыми объектами. Вдобавок, с помощью цвета термины связываются со структурами и процессами, обеспечивая целостное понимание осваиваемой научной лексики. Кроме того, использование цветовых кодов позволяет легко понять общие элементы в сложных схемах (например, ионы H^+ в кислотно-щелочном балансе). Но самое важное то, что процесс закрашивания обеспечивает крайне необходимую для первых встреч со сложными явлениями фокусировку внимания. Нередко новички в отчаянии бросают изучение, в то время как более опытный студент разделил эту проблему на более мелкие задачи и постепенно соберет все вместе. Само раскрашивание побуждает обучающегося осваивать сложную схему за один раз, что позволяет новичку чувствовать себя гораздо увереннее в состоянии незнания в течение более длительных периодов, так что усвоение

материала становится более эффективным. И, наконец, самостоятельный выбор цветов делает проект более индивидуальным и развлекательным, что отличается от стереотипного обучения, в котором долгие часы тратятся на поглощение информации. Мы сами с интересом провели время, создавая эту книгу, и надеемся, что вы тоже потратите время с пользой.

Хотя главы размещены в линейной последовательности, не всегда необходимо изучать их в представленном порядке. Некоторые читатели могут посчитать вводные разделы слишком абстрактными при первом знакомстве и преуспеют, начиная с одной из систем органов в последующих разделах книги, а позже, по мере необходимости вернуться к более ранним разделам. В любом случае, крайне желательно прочесть «Введение» (и вернуться к нему), в нем мы объясняем определенные коды и символы, используемые на протяжении всей книги.

При подготовке нового издания мы переработали текст и внешний вид практически каждого раздела, внесли исправления и улучшили педагогические аспекты, внедрили последние разработки. Мы также добавили девять новых разделов. Наши попытки изобразить физиологические явления в свободном изложении неизбежно привели к компромиссу: так, некоторые темы освещены более глубоко в ущерб другим разделам. Мы заинтересованы в мнении читателей по этим вопросам, а также были бы признательны за замечания, указывающие на какие-либо неточности.

Мы благодарны ряду наших коллег за экспертные оценки первого издания, а также рекомендованные изменения и дополнения. Мы благодарим Томаса Адамса, Мичиганский государственный университет; Союно Конуэй, Университет Северного Иллинойса; Джона Форта, Калифорнийский университет в Беркли; Джима Хермана, Техасский Университет механизации и сельского хозяйства; Матильду Хольцварт, Иллинойский университет в Урбана-Шампейн; Стэнли Р. Ирвина, Колледж Восточной Юты; Джона Лепри-мл., Университет Северной Каролины в Гринсборо; Джона Ловелла, Кентский государственный университет; Терри Макэна, Калифорнийский университет в Беркли; Энни Нардулли, Иллинойский университет в Урбана-Шампейн; Марка Э. Нельсона, Иллинойский университет в Урбана-Шампейн; Шелию Л. Тейлор, технический колледж общины Озарк; а также Стива Виклера, Калифорнийский государственный политехнический университет. Кроме того, мы были рады предложениям наших перспективных студентов, а также их обзорам: Меридит Блоджет, Сьюзанн Клик, Дорисли Джексон, Питеру Кэю, Трейси Муллауэр, Тэми Платише, Джону Позару и Джеки Тилли. Кроме того, мы благодарим Джил Бридон, нашего замечательного литературного редактора, и Джерри Ичикаву, TypeStudio, Санта-Барбара, за неоценимый вклад в наше издание.

Особая благодарность Лорен Кэпит, Кристе Звигинцов и Нушин Мейсами за их терпение, а также ценные советы по литературным и художественным вопросам. И, наконец, мы благодарим Эми Фолсом, нашего редактора-поручителя в Benjamin Cummings, за ее энтузиазм, вдохновение и любезность, а также за ее твердую руку руководителя.

У. Конум
Р. Мейси
Э. Мейсами

(Просто несколько полезных советов)

СКОЛЬКО НУЖНО ЦВЕТОВ

У вас должно быть, по меньшей мере, 10 цветных ручек или карандашей (только не пастельных). Карандаши более податливы, так что вы можете сильнее или послабее заштриховать картинку. С другой стороны, ручки ярче закрашивают, так что ваша картинка в итоге будет более привлекательна.

Что бы вы ни использовали, чем больше цветов у вас будет, тем больше удовольствия вы получите и тем лучше будут результаты усвоения. Если будете покупать цветные ручки отдельно (если, например, в магазине не продаются наборы), постарайтесь найти как можно более контрастные цвета и не забудьте приобрести серый и черный.

КАК РАСКРАШИВАТЬ

Очень просто: на каждой иллюстрации отдельные части имеют темный контур и маркировку буквами (А, В, С и т.д.). Кроме того, каждая из этих картинок снабжена определенной прозрачной подписью и таким же ярлычком. Закрашивайте абрис иллюстрации и подписи к ней одним и тем же цветом. Там, где подпись — просто заголовок, не относящийся к какой-то определенной структуре, ярлычки отмечаются дефисом (А-, В-), закрашивайте только наименование.

Не окрашивайте в один цвет разные буквенные ярлычки на одной странице, кроме случаев, когда само задание требует больше цветов, чем у вас есть: тогда поневоле придется повторяться.

Некоторые иллюстрации под разными буквами настолько тесно взаимосвязаны, что требуют окрашивания в один цвет. В таких случаях одна буква имеет разный индекс (А¹, А² и т.д.), а цвет необходим одинаковый. На титуле вы можете ознакомиться с примером оформления.

Если прозрачные подписи и контуры структур помечены звездочкой (*), заштриховывайте их серым. Если они снабжены символом «не закрашивать», выглядящим вот так (≠), оставьте их не закрашенными.

СТРУКТУРА КНИГИ

Книга поделена на темы: «Дыхание», «Пищеварение» и т.д. В каждой теме несколько разворотов. У каждого разворота слева — текст, справа — иллюстрация. Текст описывает и вкратце характеризует то, что изображено.

Обычно для каждого разворота своя тема, так что при работе с одним вам не придется обращаться к предыдущему или к следующему.

ПОДХОД К КАЖДОМУ РАЗВОРОТУ

Сами для себя решите, читать ли вначале текст, а потом раскрашивать, или наоборот. А может быть, вы посчитаете наиболее полезным вначале читать, потом раскрашивать, а потом еще раз перечитывать. Но даже если вы будете сразу раскрашивать, есть краткие характеристики непосредственно в блоке иллюстраций.

Прежде, чем раскрашивать, обратите внимание на заметки на каждой текстовой странице внизу, справа. Они не имеют ничего общего с заданиями по самоконтролю, а просто подсказывают, на чем следует акцентировать внимание, и т.п.

ОТКУДА НАЧИНАТЬ

Не обязательно идти по книге от начала до конца, желательно лишь начинать в каждом разделе с его начала.

Вы можете работать не только со всей книгой, но и просто улучшать свои знания по какому-то определенному вопросу; тогда досконально раскрасьте все по этой теме. Каждый разворот самодостаточен и автономно организован в плане текста и картинок с целью наилучшего освоения материала.

СИМВОЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КНИГЕ

Эти символы используются для экономии места в пространственных объяснениях, описаниях процессов, чтобы доступно истолковать сложные физиологические явления.

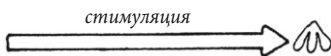
Необязательно запоминать их, ведь они станут понятны по ходу работы над книгой. Но если вы вдруг забудете, что они означают, вы всегда можете заглянуть в этот раздел. Их можно и не закрашивать; все зависит от того, какую роль они играют в конкретной части книги.



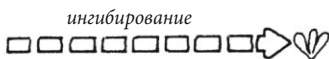
Любые структуры, вещества или процессы, помеченные этими символами, увеличивают свои количественные или качественные показатели.



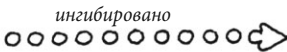
Эти символы означают обратное: снижение интенсивности или уменьшения в размере.



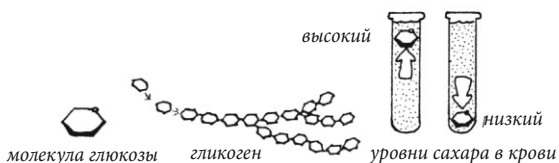
Длинная жирная стрелка обозначает стимуляцию или активацию.



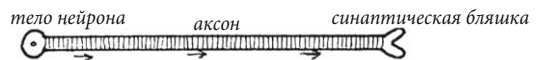
Длинная пунктирная стрелка обозначает ингибирование какого-либо процесса.



Стрелка из точек означает, что данный процесс заингибирован или остановлен.



Молекула глюкозы (сахара); преобразование таких молекул в гликоген; пробирки для обозначения высокого или низкого уровней глюкозы (сахара).



Обычное изображение нервной клетки.



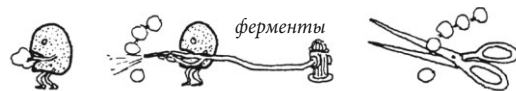
Обычная молекула жира (триглицерида) и ее глицериновые и жирнокислые составляющие.



Отдельные аминокислотные остатки и их соединение в белки.



Градиентный символ, представляющий движение веществ из зоны высокой концентрации в зону низкой.



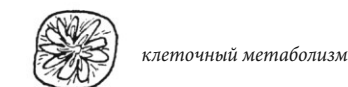
Символы для различных биокатализаторов и их воздействия: разделение, членение или раскладка молекул.



Сверхактивная молекула АТФ и энергия, высвобождаемая при ее разложении до более "вялой" молекулы АДФ.



Различные механизмы движения веществ через мембрану клетки.



Символ для обозначения внутриклеточного обмена веществ.

Живые существа состоят из одной клетки или более.

Каждая клетка может жить обособленно от остальных.

Всякая клетка – из клетки.

Эти три положения отражают клеточную теорию, подразумевающую, что те части нашего тела, которые считаются функционирующими – едят, дышат, перемещаются и воспроизводятся – делают это с помощью клеток, составляющих приблизительно две трети веса нашего тела. Коль скоро физиология стремится объяснить, как работают "живые машины", она должна это сделать с помощью понимания функций отдельных клеток.

Клетки имеют различные размеры, форму и строение. Клетки печени отличаются от клеток головного мозга, отличающихся, в свою очередь, от клеток крови. Все клетки содержат структуры, названные *органеллами*, каждая из которых специализируется на выполнении строго определенной функции. Несмотря на то, что клетка, изображенная на первом развороте, не может дать представление обо всех клетках, она содержит все структуры и органеллы, которые обычно присутствуют в большинстве клеток.

Клеточная мембрана. Эта внешняя граница клетки состоит из тонкого двойного слоя (всего 4–5 нм) жировых (липидных) молекул со встроенным белком. В дополнение к структурным, некоторые мембранные белки обеспечивают транспорт веществ в клетку и из нее. Другие служат рецепторами для химических сигналов от других клеток. Более того, некоторые мембранные белки выполняют функции ферментов, в то время как другие функционируют как антигены, определяющие уникальность организма каждого человека.

Ядро. Самая значимая клеточная органелла, ядро содержит генетический материал: гены, ДНК и хромосомы. Информация, хранящаяся в генах, используется в повседневной жизни клетки и в ее воспроизводстве. Ядро также содержит меньшее тельце, ядрышко, состоящее из компактизированных хромосом вместе со специфическим белком и несколькими тяжами РНК. Ядрышко инициирует формирование рибосом – структур, необходимых для синтеза белка. Ядро окружено двойной мембраной, пронизанной порами, вовлеченными в транспорт веществ между ядром и остальной частью клетки.

Цитоплазма (Цитозоль). Занимающая пространство ядром и плазматической мембраной, цитоплазма содержит мембраносвязанные органеллы, рибосомы для синтеза белков и сложную сеть нитей и трубочек, названную цитоскелетом. Та часть цитоплазмы, которая находится в состоянии золь, промежуточной среды для всех этих структур, так и называется цитозоль, и содержит много белков-ферментов (клеточных катализаторов биохимических реакций).

Митохондрии. Эти "электростанции" клетки являются структурами, где химическая энергия, содержащаяся в молекулах питательных веществ, будет уловлена и сохранена посредством синтеза молекул АТФ. АТФ, в свою очередь, служит энергетической "валютой", необходимой для выполнения клетками работы, поставляя энергию, требуемую для движения, секреции и синтеза сложных структур.

Эндоплазматическая сеть. Эндоплазматическая сеть (ЭПС) является сетью трубочек и сложенных мешочков, сформированных мембранами, которые буквально вездесущи в цитоплазме. Некоторая часть ЭПС (шероховатая ЭПС) имеет зернистый вид из-за находящихся на её поверхности рибосом. Это места синтеза белков, предназначенных для органелл, для компонентов клеточной мембраны или для секреции из клетки во внешнюю среду (например, гормонов). Гладкая ЭПС не имеет рибосом. Она обычно вовлечена в метаболизм липидов, но может также служить для детоксикации различных веществ и деактивации стероидных гормонов. В мышечных клетках гладкая ЭПС (саркоплазматическая сеть) содержит большее количество кальция, необходимое для мышечного сокращения.

ЗАДАНИЯ: Наиболее светлым закрасьте А и Г.

1. Сначала в верхнем левом углу закрасьте название, пример структуры и соответствующую структуру на центральной иллюстрации, где изображена клетка. По мере работы

Аппарат Гольджи. Стопку мембранных структур, представляющих собой сложенные заполненные жидкостью мешочки, сложенные как блины, называют аппаратом Гольджи, вовлеченным в трансформацию, сортировку и упаковку белков для поставки другим органеллам или для секреции из клетки. Вокруг аппарата Гольджи часто находятся многочисленные пузырьки (везикулы). Они нередко являются переносчиками веществ между аппаратом Гольджи и другими органеллами клетки (например, получая загруженные белком вакуоли от шероховатой ЭПС или поставляя другие везикулы плазматической мембране).

Эндо- и экзоцитозные везикулы. Эти мембранные пузырьки, движущиеся из плазматической мембраны (и к ней), являются важными переносчиками белков из клетки в клетку. Экзоцитоз (секреция) представляет собой фактически слияние мембраны везикулы с плазматической мембраной, позволяя содержимому пузырька высвободиться (секретироваться) во внеклеточное пространство. В эндоцитозе (пиноцитоз, фагоцитоз) происходит обратное: плазматическая мембрана охватывает внеклеточный материал; тогда пузырек (содержащий материал и окружающую жидкость) отпочковывается внутрь клетки.

Лизосомы. Эти мембрано-ассоциированные пузырьки содержат множество ферментов для переваривания клеточных продуктов или поврежденных органелл, а также бактерий, захваченных клеткой с помощью эндоцитоза. Смертельная болезнь Тея-Сакса является результатом врожденного отсутствия лизосомальных ферментов, которые должны разрушать компоненты нейронов (гликолипиды). Гликолипиды накапливаются в нервных клетках, что приводит к их раздуванию и дегенерации.

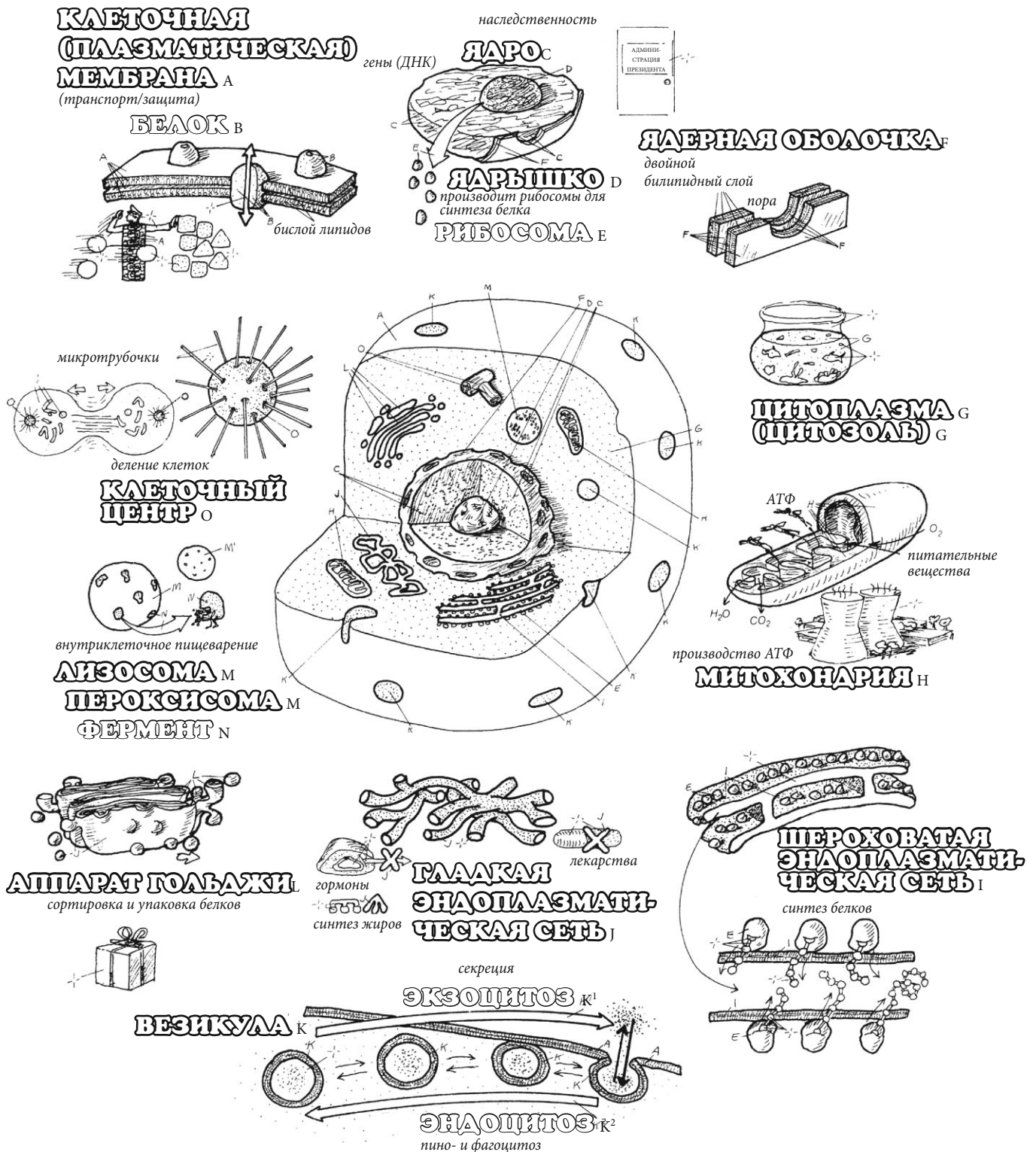
Пероксисомы. Также мембрано-ассоциированные пузырьки, содержащие пищеварительные ферменты, которые расщепляют длинноцепочечные жирные кислоты, а также некоторые токсичные вещества. Генетические дефекты в мембранном транспорте пероксисом вызывают смертельный синдром Целльвегера и сцепленную с X-хромосомой adrenoleukodistroфию.

Цитоскелет. Цитоскелет состоит из множества белковых нитей, формирующих сети в пределах цитозоля, придавая клетке форму. Эти нити также формируют каркас, необходимый для движения всей клетки, а также входящих в ее состав органелл и белков. Тремя главными типами нитей цитоскелета являются микротрубочки (диаметром 25 нм), филаменты актина (25 нм – см. следующий разворот) и промежуточные филаменты (10 нм – см. следующий разворот). Промежуточные филаменты являются очень стабильными структурами, защищающими клетки от механического давления. Микротрубочки претерпевают частые изменения, растут или укорачиваются с помощью процессов достройки или, напротив, отщепления стандартных молекулярных блоков (тубулин). Они обычно растут из организационных центров, например, клеточный центр, центриоль (эта структура играет важную роль во время клеточного деления). Когда они растут в направлении наружу, то формируют систему внутриклеточных путей, используемых для транспортировки везикул, органелл и других клеточных компонентов в различные компартменты (части) клетки. Такое перемещение опосредовано специализированными моторными молекулами (динеин, кинезин). За счет тонких структурных изменений эти моторные молекулы могут последовательно связаться, отпустить, а затем снова прикрепиться к нитям цитоскелета так, чтобы моторная молекула "шла" по филаменту. Другой конец моторной молекулы может быть присоединен к перемещаемому грузу (веществу, органелле, везикуле). Несмотря на то, что нити актина нередко формируют жесткие постоянные структуры, как и микротрубочки, они могут также вырасти и отсоединиться, поэтому они вовлечены в осуществление

по часовой стрелке на всей странице проделайте все точно так же. Имеем в виду, что межмембранное пространство в шероховатой эндоплазматической сети (I) не раскрашивается на правом примере, а только на центральной иллюстрации, для контрастности.

движений клетки, включая ее ползание, фагоцитоз и сокращение мышечного волокна (последнее не является отдельной клеткой, а объединением нескольких клеток – синцитием). Много различных

белков могут связываться с филаментами. Функции конкретных нитей определяются связанными с ними белками. Так, белок, называемый миозином, является моторной молекулой (разворот 21).



Клетки различных органов высоко специализированы, и их функция часто отражается на их структуре. Хотя условная клетка, изображенная выше, не встречается в природе нигде, она хорошо демонстрирует все основные структуры, имеющиеся у большинства живых клеток. Все клетки окружены плазматической мембраной, дискретной оболочкой, состоящей из билипидного слоя со встроенными белками. Похожие мембраны формируют набор отделений, или внутренних компарментов клетки. В целом все клетки имеют

ограниченное двойной мембраной ядро, содержащее информацию о признаках (гены). Реализуя задатки признаков, зашифрованных в генах, ядро управляет повседневной жизнью клеток и их размножением. Между плазматической мембраной и ядром все заполнено цитоплазмой. Мембранные органеллы, а также филаменты и микротрубочки, образующие цитоскелет, погружены в основное вещество цитоплазмы, находящееся в состоянии золь и поэтому получившее название "цитозоль".

Несмотря на то, что существует много различных видов клеток, они могут быть отнесены к четырем основным типам ткани: (1) мышечные клетки, необходимые для генерации механической силы и движения; (2) нервные клетки, необходимые для быстрой коммуникации; (3) соединительные и опорные клетки, т.е. соединительные ткани, включая кровь и лимфу; а также (4) эпителиальные клетки (эпителиоциты), служащие для защиты, избирательной секреции и поглощения. Этот разворот посвящен эпителиальным клеткам и иллюстрирует, как группы этих клеток связаны друг с другом, чтобы сформировать плотные покровные ткани, и как специализированные структуры – микроворсинки и реснички – выполняют специальные функции. Другие типы клеток обсуждаются более подробно в главах, посвященных определенным органам.

СЛОИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДЕЛЯТ ТЕЛО НА КОМПАРТМЕНТЫ

Эпителиоциты прилегают друг к другу, создавая слои с очень небольшим пространством между клетками. Они образуют покровы тела или стенки трубчатых или полых структур. Таким образом, эпителиальные клетки имеются в коже, почках, железах, а также в выстилке легких, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и кровеносных сосудов. Эпителиальные слои часто формируют границы между различными компартментами тела, регулируя обмен веществами между ними. Фактически все вещества, проникающие в организм или выходящие из него, должны пересечь по крайней мере один эпителиальный слой. Например, тонкая кишка формирует полый цилиндр, внутренний покров которого образован несколькими типами эпителиоцитов: одни секретируют пищеварительные ферменты, вторые всасывают питательные вещества, другие секретируют защитную слизь. В каждом случае эпителиальные клетки призваны транспортировать вещества только в одном направлении: либо от кровеносных сосудов (в пределах стенок кишечника) в просвет (полость) цилиндра в случае секреции, либо из полости в кровь – в случае поглощения. Таким образом, клетка должна обладать "умением ориентироваться"; она должна "знать" различие между стороной, обращенной в полость, и стороной, обращенной к кровеносным сосудам. Функциональная асимметрия клетки отражена в ее асимметричной, или полярной, структуре.

Структурная асимметрия, проявляющаяся и в форме клетки, и в положении органелл, формируется и поддерживается определенным образом сконфигурированным цитоскелетом. Кроме того, ярко выражены отличия в структуре плазматической мембраны различных сторон клетки. Принято выделять три поверхности эпителиоцитов: (1) апикальная, или поверхность слизистой оболочки, находящаяся в контакте с внешней средой или полостью определенного органа; (2) базальная поверхность, находящаяся на противоположной от полости стороне, на той, что находится ближе всего к кровеносным сосудам; (3) боковая сторона, граничащая с другими эпителиоцитами. Каждая из этих мембранных поверхностей содержит различные белки и структуры, необходимые для нормального функционирования.

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ПРИМЫКАЮТ

К СОСЕДНИМ ВНУТРИ СЛОЯ И ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С НИМИ

Боковые поверхности эпителиоцитов должны примыкать друг к другу, чтобы поддерживать структуру слоя и обеспечивать непроницаемую изоляцию, предотвращающую перемещение растворенного вещества и воды между соседними клетками. Если вещества действительно преодолевают эпителиальный слой, это обычно происходит потому, что они селективно транспортируются самими клетками. Дискретные структуры кольцевидной формы, десмосомы, формируют собой основную структуру такой спайки. Они лежат близко к мембране или в ее пределах и связывают клетки в местах их соприкосновения. Другие специализированные места контакта (плотные контакты) необходимы для предотвращения потенциальных утечек; тогда как другие (щелевые контакты) используются для межклеточной коммуникации. В целом такие места контакта называют межклеточными контактами.

ЗАДАНИЯ: Наиболее светлым закрасьте А и G.

Для плазматической мембраны (F) используйте тот же цвет, что использован вами на развороте 1.

1. Начните с трехмерного изображения эпителиальных клеток справа. Завершив каждую структуру, переходите к соответствующей структуре на схеме поперечного разреза слева.

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

ДЕСМОСОМЫ ОБЕСПЕЧИВАЮТ ПЛОТНЫЙ КОНТАКТ

Десмосомы являются областями жесткой спайки между клетками, придающими ткани структурную целостность. В десмосоме весьма небольшое пространство между двумя клеточными мембранами, которое заполнено плотно упакованным нитевидным материалом, вероятно, цементирующим эти две клетки вместе. Существует два типа десмосом: опоясывающие десмосомы (непрерывные зоны примыкания мембран, окружающие клетку) и точечные десмосомы (примыкания мембран с небольшими областями контакта, часто сравниваемые с "точечными сварными швами").

ПЛОТНЫЕ КОНТАКТЫ ПРЕДОТВРАЩАЮТ ВЗАИМОПРОНИКНОВЕНИЕ ВЕЩЕСТВ И СОХРАНЯЮТ ПОЛЯРНОСТЬ КЛЕТОК

Плотные контакты формируют очень плотное примыкание между соседними клетками, не оставляя фактически пространства между ними. Эти соединения простираются вокруг всей окружности клетки, предотвращая утечку жидкостей и веществ. Они также сохраняют асимметрию клетки, препятствуя перемещению клеточных мембрано-ассоциированных белков в мембране вдоль окружности клетки, с одной стороны на другую.

ЩЕЛЕВЫЕ КОНТАКТЫ ОБЕСПЕЧИВАЮТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Щелевые контакты необходимы для связи между смежными клетками. Они состоят из шести цилиндрических белковых субъединиц, охватывающих плазматическую мембрану и внедряющихся на небольшое расстояние во внеклеточное пространство. Субъединицы связаны своими продольными осями, параллельными друг другу, формируя открытое пространство или канал приблизительно 1,5 нм шириной по всей длине структуры. Эти каналы действуют как поры, протягивающиеся тоннелем через мембрану, но не открывающиеся во внеклеточное пространство. Вместо этого каждая структура присоединяется к подобной структуре в смежной клетке, формируя общий тоннель с входом в одной клетке и выходом в смежной клетке. Эти тоннели достаточно широки, чтобы позволить проникать маленьким частицам растворенных веществ и основным ионам. Таким образом, щелевые контакты предусматривают прохождение электрических и химических сигналов между клетками, позволяя им функционировать одновременно. При определенных обстоятельствах (например, при повышении внутриклеточного кальция) каналы закрываются, отделяя данную клетку от других. Щелевые контакты особенно важны в координации работы сердечной и гладких мышц, а также активности эпителиальных клеток.

МИКРОВОРСИНКИ СУЩЕСТВЕННО УВЕЛИЧИВАЮТ ПОВЕРХНОСТЬ КЛЕТКИ

Микроворсинки являются мельчайшими пальцевидными выростами, которые нередко встречаются на апикальной поверхности эпителиальных клеток. Ими наиболее изобилуют ткани, функция которых состоит прежде всего в транспорте молекул через эпителиальный слой. Микроворсинки выгодны, потому что они значительно увеличивают площадь поверхности, доступную для транспорта (например, в кишечнике – в 25 раз). Нити актина, фиксирующиеся в основании клетки покровной ткани, в виде волокон протягиваются по всей длине микроворсинок, обеспечивая поддержку и вертикальное положение этих структур.

РЕСНИЧКИ ПЕРЕМЕЩАЮТ ЖИДКОСТИ И ИНЫЕ ВЕЩЕСТВА ВДОЛЬ ПОВЕРХНОСТИ КЛЕТКИ

Реснички – очень длинные структуры, простирающиеся от апикальной поверхности, вовлечены в транспортировку веществ вперед (т.е. в тангенциальном направлении) по эпителиальной поверхности, а не через нее. Ими изобилуют дыхательные пути, маточные трубы и сама матка. Они функционируют путем "биения" (т.е. подобными книту движениями механически продвигающими жидкости и некоторые частицы вперед по клеточной поверхности, но на самом деле они не бьют, а скорее поглаживают, поэтому часто говорят также о мерцании). Множество микрофиламентов управляют каждой ресничкой, обеспечивая эти движения.

Последняя содержит дополнительные структуры, которые тоже нужно будет раскрасить. Обратите внимание: A, D, L – все это части плазматической мембраны (F), раскрываемые, однако, разными цветами.

2. В списке названий обратите внимание на функции структур H-N в скобках и раскрасьте их серым.

АПИКАЛЬНАЯ ПОВЕРХНОСТЬ

РЕСНИЧКА А
 МИКРОТРУБОЧКА В
 КИНЕТОСОМА С
 МИКРОВОРСИНКИ Д
 МИКРОФИЛАМЕНТ Е (актин)



ЛАТЕРАЛЬНАЯ ПОВЕРХНОСТЬ

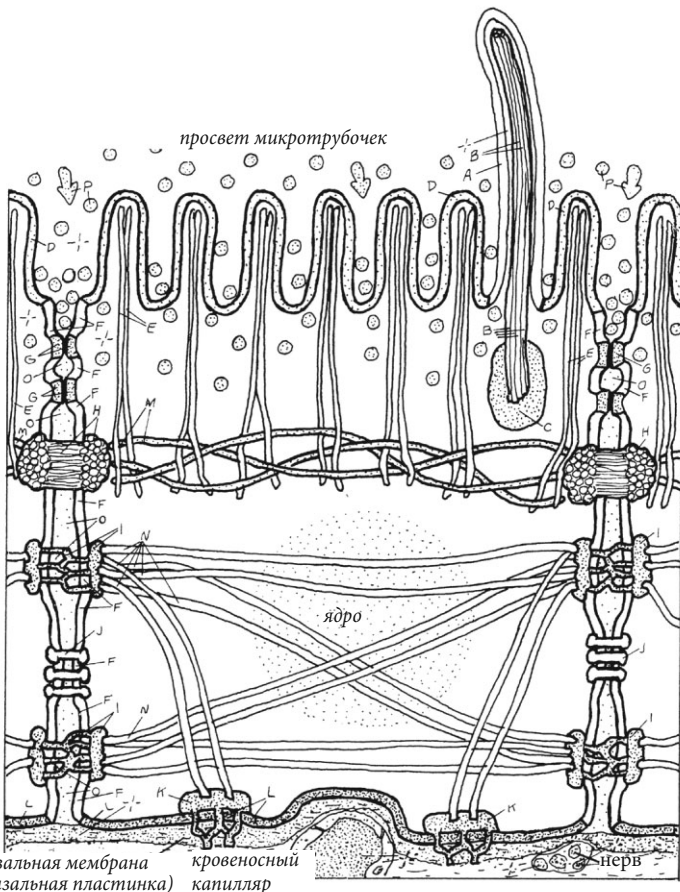
ЛАТЕРАЛЬНАЯ ПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ
 МЕМБРАНА F
 ПЛОТНЫЙ КОНТАКТ G (НЕПРОНИЦАЕ-
 ЕМЫЙ)*
 ДЕСМОСОМЫ:
 ОПОЯСЫВАЮЩАЯ H
 (ПРИМЫКАНИЕ КЛЕТКИ К КЛЕТКЕ)*
 ТОЧЕЧНАЯ I
 ЩЕЛЕВОЙ КОНТАКТ J
 (ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК)

БАЗАЛЬНАЯ ПОВЕРХНОСТЬ

ГЕМИДЕСМОМА K (СЦЕПЛЕНИЕ)*
 БАЗАЛЬНАЯ ПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ
 МЕМБРАНА L

ТЕРМИНАЛЬНЫЙ УЗЕЛ M

ЦИТОСКЕЛЕТ N (промежуточные филаменты)
 ВНЕКЛЕТОЧНОЕ ПРОСТРАНСТВО O
 ПИТАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА
 И МЕТАБОЛИТЫ P

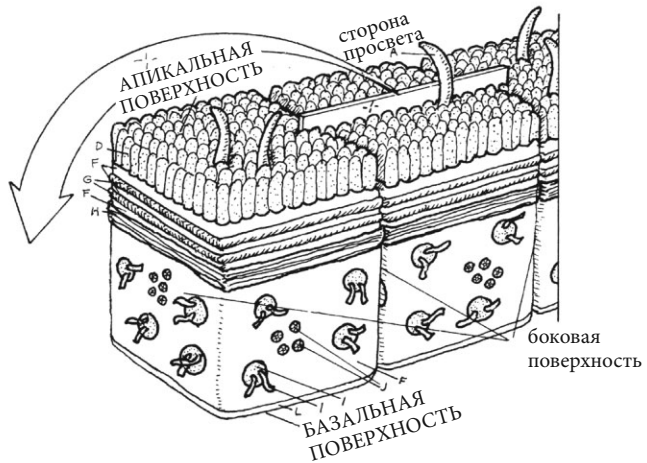


ЩЕЛЕВЫЕ КОНТАКТЫ. Эпителиальные клетки буквально слеплены вместе, формируя слой покровной ткани тела или на полых органах, стенки органов и трубчатых или полых структур (кожа, почки, железы, а также внутренняя поверхность легких, пищеварительной системы, мочевого пузыря и кровеносных сосудов). У всех этих органов фактически 3 поверхности: (1) апикальная, направленная во внешнюю среду или в полость органа, (2) базальная, направленная ко кровотоку, а также (3) боковые, или латеральные, поверхности, которыми эпителиальные клетки отделяются друг от друга.

АПИКАЛЬНАЯ ПОВЕРХНОСТЬ иногда имеет микроворсинки и реснички. Микроворсинки увеличивают площадь апикальной поверхности в несколько раз. Активные филаменты, закорячивающиеся в терминальном сцеплении и идущие по всей длине микротрубочек, обеспечивают жесткое положение эпителиоцита. Реснички участвуют в тангентальном транспорте веществ – вдоль поверхности эпителиальной клетки и, благодаря биению микротрубочек, вдоль эпителиального слоя по всей длине органа или полой трубки. Эти движения обеспечиваются микротрубочками, которые составляют каждую ресничку в формате 9 + 2 (9 пар микротрубочек в виде большой трубочки вокруг центральной пары). Каждая ресничка начинается с кинетосомы. Сгибается ресничка благодаря согласованному наклону-распрямлению микротрубочек, как волна болейщиков на футбольном стадионе.

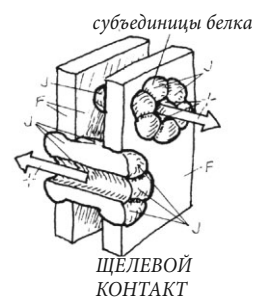
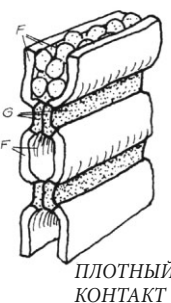
БОКОВАЯ ПОВЕРХНОСТЬ имеет 3 типа соединений:

1. десмосомы, плотно соединяющие соседние клетки,
2. плотные контакты, имеющие поры между клетками и, наконец,
3. щелевые контакты, обеспечивающие возможность клеток обмениваться электрическими и химическими сигналами.



Точечные десмосомы цементируют клеточные массы, в противном случае живые ткани были бы слишком рыхлыми. Между клетками имеются взаимопроникающие пучки филаментов, и эта часть цитоскелета обеспечивает механическую прочность. Опоясывающие десмосомы окружают всю клетку цементом филаментов. Внутри же клетки из опоясывающей десмосомы проникает пучок цилиндрических актиновых филаментов (показаны в срезе), не слишком плотно соединяющих соседние мембраны клеток.

БАЗАЛЬНЫЕ ПОВЕРХНОСТИ плазматических мембран соединены с базальной мембраной (базальной пластинкой), пористой структурой, содержащей коллаген и гликопротеины, которая отделяет эпителиальные клетки от подлежащей соединительной ткани, нервов и кровеносных сосудов. Соединение усилено гемидесмосомами (фактически это половинки точечных десмосом).



Ни одна клетка не живет вечно. За немногими исключениями (нервные и мышечные клетки), клетки вашего тела не являются теми же, что были всего несколько лет назад. "Старые" клетки изнашиваются, отмирают и все время заменяются новыми. В среднем клетки кишечника живут лишь 36 часов, лейкоциты – 2 дня, эритроциты – 4 месяца; в то время, как клетки головного мозга могут жить в течение 60 лет или больше. Рост организма также требует производства новых клеток. Когда размер клетки увеличивается, она становится менее эффективной, потому что расстояние от плазматической мембраны до более глубоких структур клетки увеличивается, делая транспорт таких важных веществ, как O_2 и CO_2 в клетку и из клетки более сложным. Этого не происходит, поскольку рост осуществляется прежде всего путем увеличения числа клеток, а не размера самих клеток.

ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК

При клеточном делении одна родительская делится на две дочерних, новых клетки. Несмотря на то, что некоторые характеристики (например, вес) дочерних клеток могут отличаться от родительских, клетки идентичны по самому важному показателю: они обе несут тот же фундаментальный набор генетических инструкций, управляющих их действиями и воспроизводством. Этот набор команд, генетический код, обеспечивается подробной структурой ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) – молекулы, упакованной в ядре клетки. Репликация молекул ДНК и их распределение к каждой дочерней клетке гарантирует постоянство характеристик клетки после каждого деления. Процессы, вовлеченные в клеточный цикл, протекают в три фазы.

1. **Интерфаза:** Увеличивается масса клетки – это происходит посредством синтеза различных молекул, включая точную копию ДНК. Ту часть интерфазы, в которой происходит синтез ДНК, называют периодом S; этому предшествуют и два сопроводительных "промежуточных" периода под названием G1 и G2 соответственно (см. иллюстрацию). Во время периода центриоли также дублируются.

2. **Митоз:** ДНК реплицируется и распределяется между будущими дочерними клетками – после G2 клетка входит в стадию митоза, на которой реплицированные ДНК будут растянуты к противоположным концам клетки при подготовке к заключительным этапам, в которых клетка разделяется надвое (соответствуют диаграммам в иллюстративной части разворота). Митоз начинается, когда молекулы ДНК, раскрученные во время интерфазы, становятся сильно конденсированными и уплотняются в палочковидные тельца, известные как хромосомы. На данном этапе каждая хромосома разделяется продольно на две идентичных половины, называемые хроматидами. Каждая хроматида содержит копию дублированной ДНК вместе с определенными белками, обеспечивающими как бы строительные леса для длинных молекул ДНК и помогающими регулировать активность ДНК. Между тем, ядерная оболочка начинает разрушаться, а вне ядра центриоли мигрируют к противоположным концам клетки, чтобы сформировать структуру из определенным образом сконфигурированных микротрубочек, называемую веретеном деления. Каждая хромосома, связанная с этими микротрубочками, выстраивается в линию на экваторе клетки таким образом, что две хроматиды присоединяются к микротрубочкам, идущим к противоположным концам клетки. Микротрубочки в определенный момент натягивают хроматиды, перемещая их к противоположным полюсам клетки. Наконец, хроматиды на обоих полюсах клетки начинают раскручиваться, деконденсироваться, в то время как вокруг каждого из наборов хроматид формируется новая ядерная оболочка.

3. **Цитокинез:** Клетка делится – это заключительный этап. Происходит разделение цитоплазмы, формируется борозда деления, становясь все более и более глубокой, пока изначальная клетка не перетянется надвое, а ядра дочерних клеток, сформированные во время митоза, не окажутся в отдельных клетках. В этот момент дочерние клетки входят в стадию G1 интерфазы, замыкая цикл.

РЕПЛИКАЦИЯ ДНК

Если ДНК является носителем наследственной информации, возникают два важных вопроса. Во-первых, как ДНК тиражируется так, чтобы передаваться в неизменном виде из поколения в поколение? Во-вторых, каким образом ДНК несет информацию, необходимую для регуляции функций клеток?

Ответы на оба вопроса касаются информации о химической структуре ДНК.

ДНК формирует двойную спираль – Молекула ДНК содержит две чрезвычайно длинных цепочки "остова" из множества молекул пятиуглеродного сахара (дезоксирибозы), соединенных фосфатной связью (т.е. сахар-фосфат-сахар-фосфат...). Как ноги лестницы, эти цепочки остова идут параллельно друг другу. Они равномерно связаны между собой азотистыми основаниями, формирующими "ступеньки" лестницы. Требуется два основания, чтобы покрыть расстояние между ногами; основания связаны между собой в центре слабыми химическими связями – водородными связями. Наконец, ноги лестницы сворачиваются в спиральную структуру с одним полным оборотом на каждые десять "ступеней" лестницы. Так как каждая нога лестницы формирует свой завиток, ДНК является двойной спиралью.

Пары оснований А-Т и Г-Ц комплементарны. Определенные основания, формирующие ступеньки и их относительное размещение в пределах структуры лестницы, являются ключевыми в структуре ДНК. Только четыре разновидности азотистых оснований входят в состав ДНК: аденин (сокращенно А), гуанин (Г), цитозин (Ц) и тимин (Т). Для формирования каждой поперечины лестницы требуется два из них, но не любые два. Два основания, как частички в пазле, должны иметь строго определенный размер и форму, чтобы иметь возможность соединиться (образовать водородные связи) в пределах данной структуры. Анализ структуры ДНК показывает, что ступеньки могут быть сформированы комбинацией А с Т (А-Т) или Г с Ц (Г-Ц), а все другие возможные комбинации, такие как А-А, А-Ц или Г-Т, не будут работать. А-Т и Г-Ц называются комплементарными парами азотистых оснований.

Репликация требует разделения и восстановления связей пар оснований. Представьте, что вы и другой человек захватываете ногу лестницы и тянете в разные стороны. Она сломается "по швам", т.е. в центре ступенек, где комплементарные пары азотистых оснований скрепляются относительно слабыми водородными связями. Каждый из вас берет одну половину структуры, состоящую из одной длинной ноги с одним основанием из пары на каждой ступеньке, после чего отдельно друг от друга начинаете восстанавливать другую половину. Восстановление недостающей ноги не является проблемой; это всегда та же последовательность дезоксирибозы и фосфата. Но основания также четко определены: к каждому А на нити вы присоединяете Т, к каждому Т – А, к каждому Г – Ц, а к каждому Ц – Г. Итак, вы восстановили точную копию оригинальной ДНК – точнее не бывает. И ваш партнер – тоже. Теперь вместо оригинала у вас имеется две копии – произведена точная последовательная репликация ДНК. Подобный процесс имеет место и в клетке, только здесь нити отделяются постепенно и синтез новой ДНК чуть-чуть запаздывает относительно клеточного деления. Этот процесс осуществляется с помощью специальных ферментов – ДНК-полимераз. Обсуждением нашего второго вопроса, каким образом ДНК несет наследственный материал, мы займемся на развороте 4.

ЗАДАНИЯ: Для D используйте темный цвет.

1. Начните с верхнего изображения клеток, затем переходите по фазам клеточного цикла, изображенным непосредственно под верхней иллюстрацией.

2. Раскрасьте фазы клеточного цикла, начиная с интерфазы, изображенной недалеко от верхнего левого угла, и заканчивая митозом и цитокинезом.

3. Закрасьте схематическое изображение репликации молекул ДНК справа. Отметьте, что основания гуанин (Г) и цитозин (Ц) помечаются поперечной штриховкой.

ИНТЕРФАЗА C⁻



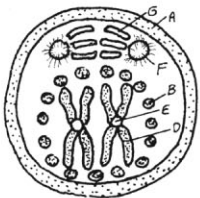
Во время интерфазы: 1. Раскрученная ДНК (в виде хроматина) реплицируется. 2. После репликации ДНК активно управляет РНК и белковым синтезом, поскольку это нужно для деления клетки. 3. Клеточный центр удваивается.

ПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА А
ЯДЕРНАЯ ОБОЛОЧКА В
ХРОМАТИН С
ХРОМОСОМА (46) D
КИНЕТОСОМА Е
ЦЕНТРИОЛЬ F
ВОЛОКНА ВЕРЕТЕНА ДЕЛЕНИЯ G

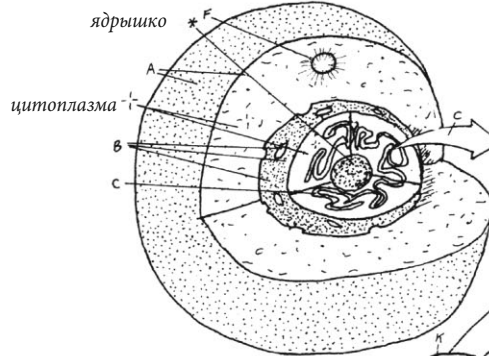
РЕПАЛИКАЦИЯ ДНК C²



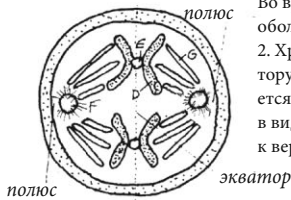
МИТОЗ D⁻ ПРОФАЗА D⁻



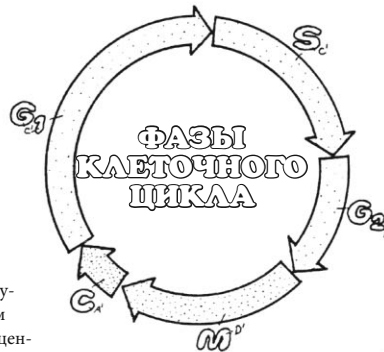
Во время профазы: 1. Ядерная оболочка начинает разрушаться. 2. Две копии ДНК начинают скручиваться все сильнее и сильнее, благодаря чему формируются хромосомы. 3. Центриолей теперь две, и они отходят каждая к своему полюсу клетки (на этой иллюстрации полюса расположены справа и слева). 4. Клеточные центры образуют микротрубочки, за счет чего формируется митотический аппарат (веретено деления).



МЕТАФАЗА D⁻

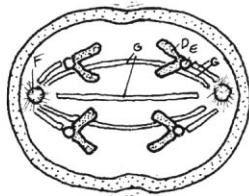


Во время метафазы: 1. Ядерная оболочка и ядрышко исчезли. 2. Хромосомы выстроены по экватору клетки (он лишь подразумевается, и на иллюстрации изображен в виде линии от низа страницы кверху).



ФАЗЫ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

АНАФАЗА D⁻



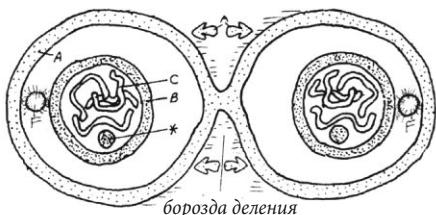
Во время анафазы: 1. Микротрубочки прикрепляются к белкам (кинетохорам), отходящим от центрального участка (центромеры) хроматиды. 2. Сестринские хроматиды тянутся микротрубочками веретена деления к противоположным полюсам клетки.

ТЕЛОФАЗА D⁻



Во время телофазы: 1. Новая ядерная оболочка формируется вокруг набора хромосом каждого полюса, появляются новые ядра и ядрышки. 2. Хромосомы раскручиваются, формируя хроматин. 3. Волокна веретена деления исчезают.

ЦИТОКИНЕЗ A⁻



Во время цитокинеза две дочерние клетки обособляются. Борозда деления, сужаясь, формирует перетяжку по экватору и в конце концов расщепляет клетку надвое. При этом борозда деления намечается еще в анафазу.

ИСХОДНАЯ НИТЬ C²⁻ ОСНОВАНИЯ:

**АДЕНИН Аⁿ, ТИМИН Тⁿ
 ГУАНИН, ЦИТОЗИН Гⁿ**

**ВОДОРОДНАЯ СВЯЗЬ,
 ДНК-ПОЛИМЕРАЗА К**

**НОВАЯ НИТЬ L
 ОСТОВ МАКРОМОЛЕКУЛЫ L**

Репликация – это процесс, при котором молекула ДНК полностью копируется. Дублированная двуцепочечная ДНК разворачивается, постепенно уничтожая даже те немногочисленные места соединения двух макромолекул, что оставались после репликации (а каждая из них, напротив, не делится надвое, поскольку водородные связи между основаниями – аденином, тимином, гуанином и цитозином – прочно удерживают комплементарные нити спирали). Каждая спираль представлена остовом (ноги лестницы) и азотистыми основаниями (ступеньки лестницы). Такие ферменты, как ДНК-полимеразы, позволяют осуществлять сбоку каждой макромолекулы по точной копии. Биополимер ДНК состоит из мономеров – нуклеотидов (каждый из них представляет собой основание, сахар и фосфат). Точность копирования достигается за счет комплементарности оснований. А именно, аденин всегда присоединяет тимину (и наоборот); гуанин – всегда только к цитозину (и наоборот).

Чтобы понять, как ДНК управляет клеткой, мы должны начать с упоминания о том, что такие процессы, как рост, воспроизводство, секреция и подвижность, могут быть осуществлены в конечном итоге путем последовательных химических реакций. Из большого числа структур, которые теоретически могли бы сформироваться из химических веществ, содержащихся в клетке, только некоторые производятся самой клеткой. Эти продукты "отобраны" влиянием ферментов – катализаторов, придающих нужную скорость определенным биохимическим реакциям. Представленные самим себе, большинство потенциальных реакций происходят слишком медленно, чтобы что-то дать клетке. Наличие специфического фермента "включает" определенную реакцию путем её ускорения. Таким образом, ферменты управляют химическими реакциями и активностью клеток. Но что управляет самими ферментами? Они сделаны из белка и синтезируются в каждой клетке. Из этого следует, что то, что контролирует синтез белка, контролирует и то, какие ферменты присутствуют и активны в данный момент, и поэтому управляет всей клеткой. ДНК играет ключевую роль в этих процессах, поскольку содержит подробные планы относительно каждого синтезирующегося белка. Это определяет рост и развитие отдельных клеток, тканей, а потому – и всего организма.

БЕЛКИ СОСТОЯТ ИЗ АМИНОКИСЛОТ

Белки являются гигантскими молекулами, построенными путем соединения большого числа аминокислот друг с другом в цепочку посредством специальных химических связей – пептидных связей. Существует только 20 различных видов аминокислот, и, поскольку белки нередко содержат мономеров, один и тот же вид аминокислотных остатков должен появиться больше, чем в одном положении на протяжении пептидной цепочки. Мы можем сравнить аминокислоты с буквами алфавита, а молекулы белка – с огромными словами. Как слово определяется точной последовательностью букв, так же белок (и его свойства) – определенной последовательностью аминокислот внутри цепочки. Из этого следует, что, если ДНК содержит "проекты" белкового строительства, она должна содержать последовательность аминокислот этого белка. Но как?

КАЖДАЯ АМИНОКИСЛОТА КОДИРУЕТСЯ ТРИПЛЕТОМ ОСНОВАНИЙ

ДНК (разворот 3) состоит из большого числа стандартных блоков, азотистых оснований, и свойства двухцепочечной молекулы ДНК определяются последовательным размещением этих оснований как "ступенек" в лестнице. Каждая ДНК также похожа на огромное слово с основаниями, представляющими буквы. Однако несмотря на то, что белки кодируются 20-буквенным "алфавитом" (20 аминокислот), ДНК имеет только четыре основания: аденин (А), гуанин (Г), цитозин (Ц), и тимин (Т). Так или иначе, последовательность всего четырех различных видов оснований вдоль ДНК предоставляет код для описания 20 различных видов аминокислот в белковой цепочке. Не может быть непосредственного соответствия букв в этих двух алфавитах, поскольку, если бы каждое основание соответствовало единственной аминокислоте, то ДНК была бы в состоянии закодировать только те белки, что содержат самое большее четыре различных аминокислоты. Вместо этого, чтобы закодировать каждую аминокислоту, используется последовательность из трех оснований – триплет. Например, когда основания Ц, Ц, Г, расположены одно непосредственно после другого в лестнице ДНК, то это – код для аминокислоты глицина; последовательность А, Г, Т кодирует аминокислоту серин. Последовательность Ц, Ц, Г, А, Г, Т является кодом части белка, где серин следует за глицином. При помощи троек оснований, где каждое используется один раз, можно сформировать 64 уникальных комбинации (например, ААА, ААГ...ЦЦА, ЦЦГ, ЦЦТ... ТТЦ... и т.д.), т.е. намного больше, чем необходимо, чтобы закодировать 20 аминокислот.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ И СИНТЕЗ БЕЛКА

ИНФОРМАЦИОННЫЕ И ТРАНСПОРТНЫЕ РНК

Как же клетки переводят код с языка нуклеиновых кислот на язык аминокислот и строят белки? ДНК всегда остается в ядре, а белки синтезируются в цитоплазме. Первый шаг должен включать копирование "проектов" и транспортировку их в цитоплазму в процессе, называемом транскрипцией. Транскрипт (копия) генетического кода является молекулой, называемой информационной рибонуклеиновой кислотой (иРНК), перемещающейся в цитоплазму, где она связывается с частями, названными рибосомами – местами сборки белков. Между тем, другие молекулы РНК, тРНК (транспортные рибонуклеиновые кислоты), специфически связывают в цитоплазме свободные аминокислоты, готовые к использованию. Каждая молекула тРНК с определенной аминокислотой мигрирует к рибосомам, где ее аминокислота будет использоваться в правильной последовательности, она отделится от тРНК и присоединится к растущей белковой цепочке.

ТРАНСКРИПЦИЯ: иРНК НЕСЕТ "ИНФОРМАЦИЮ"

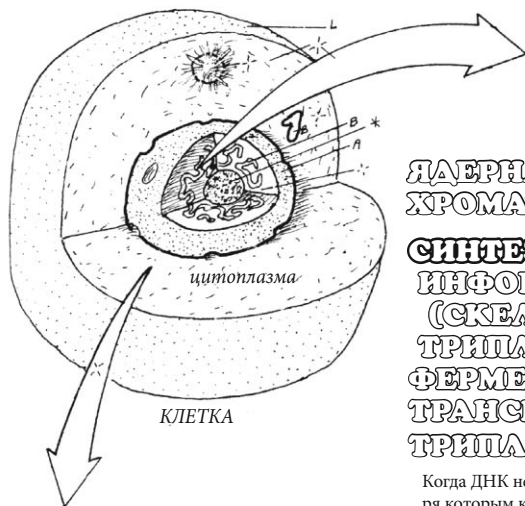
Учитывая этот сценарий, возникают две проблемы. Первой является транскрипция: как "проекты" – фрагменты ДНК – копируются на РНК? Второй является трансляция: как код используется так, чтобы аминокислоты были связаны в белке в надлежащей последовательности? В основе ответов на оба вопроса – близкая структура РНК и ДНК. Они отличаются лишь тем, что (1) у них в остове – разные сахара (дезоксирибоза и рибоза); (2) РНК является обычно одноцепочечной, содержащей только одну ногу лестницы вместе с азотистыми основаниями, формирующими половины "ступенек" вдоль ее длины; и (3) если и ДНК, и РНК содержат А, Г и Ц, то Т заменяется в РНК на очень похожий нуклеотид – урацил (У). Таким образом, РНК является аналогичной ДНК молекулой "с четырехбуквенным алфавитом": А, Г, Ц и У. Вся РНК, но в особенности иРНК, сформирована на матрице ДНК таким же образом, как происходит репликация ДНК. Двухцепочечная ДНК сама себе чуть-чуть "растягивает молнию", и одна из ног служит шаблоном для строительства РНК. Как и в синтезе ДНК, последовательность оснований в РНК комплементарна последовательности в матрице ДНК, сформировавшем ее. Часть ДНК с последовательностью АГАТЦТТЦТ, например, сформирует фрагмент РНК с последовательностью УЦУАГААЦА. Каждую триплет (три буквы) в иРНК называют кодоном. Проблема транскрипции решена путем строительства нити РНК, не дублирующей последовательность оснований исходной ДНК, а скорее содержащей комплементарную последовательность оснований, таких как кодоны.

ТРАНСЛЯЦИЯ: взаимодействие иРНК и тРНК

Молекулы тРНК имеют форму трилистника. Стебель такого трилистника содержит место связывания аминокислоты, а петля – определенный набор трех оснований (названный антикодоном), являющийся кодом для аминокислоты, которая будет связана с этой тРНК. Поскольку кодоны иРНК содержат дополнительные основания по сравнению с ДНК и, следовательно, к коду аминокислоты, то иРНК и тРНК имеют комплементарные наборы оснований и легко создадут свободные водородные связи. Транспортные РНК выстраиваются в линию вдоль иРНК, как это показано на рисунке, так, чтобы аминокислоты были теперь в нужной последовательности и могли быть соединены между собой пептидной связью. Фактически, рибосома протаскивает через себя нить иРНК и, как на иллюстрации, взаимодействует одновременно только с двумя аминокислотами. После того, как пептидная связь между этими двумя аминокислотами сформирована, тРНК отделяется, оставляя свободное положение для связи со следующей тРНК (и соответственно, переносимой ею аминокислоты) с комплементарным антикодоном. Таким образом, белковая цепочка растет, пока заключительные один—два кодона на иРНК (так называемые стоп-кодона) не просигнализируют об окончании биосинтеза белка. После процесса трансляции белки часто видоизменяются путем сворачивания, сокращения или добавления углеводов в процессе, называемом *посттрансляционной модификацией*.

ЗАДАНИЯ: Для Е используйте темный цвет, а для I – светлый. Для упаковки ядра (А), хроматина (В) и мембраны клетки (L) используйте те же цвета, что на предыдущем развороте. Имейте в виду, что триплеты кодонов (Е) и антикодонов (Н) должны быть разных цветов для контрастности, хотя они являются комплементарными основаниями.

1. Начните с верхней иллюстрации клетки.
2. Начните с раскраски "поведения" клеточного ядра (изображено справа).
3. Раскрасьте схему синтеза белка на нижней трети разворота.



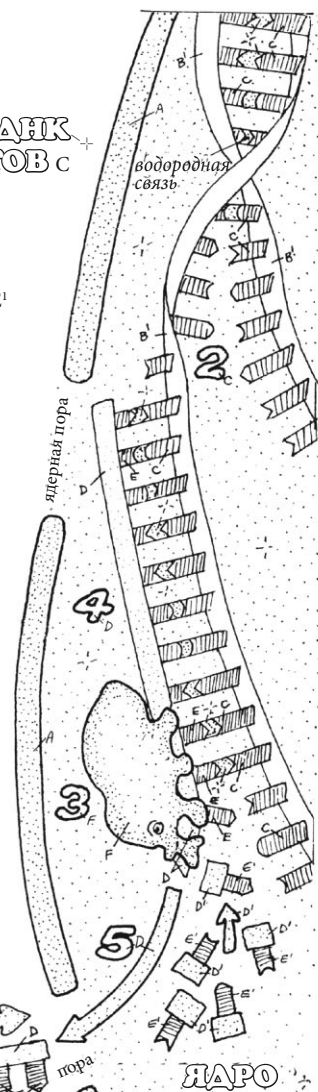
ТРАНСКРИПЦИЯ ДНК → РНК (В ЯДРЕ)

ЯДЕРНАЯ ОБОЛОЧКА А
ХРОМАТИН В

СПИРАЛЬ ДНК
ОСТОВ С

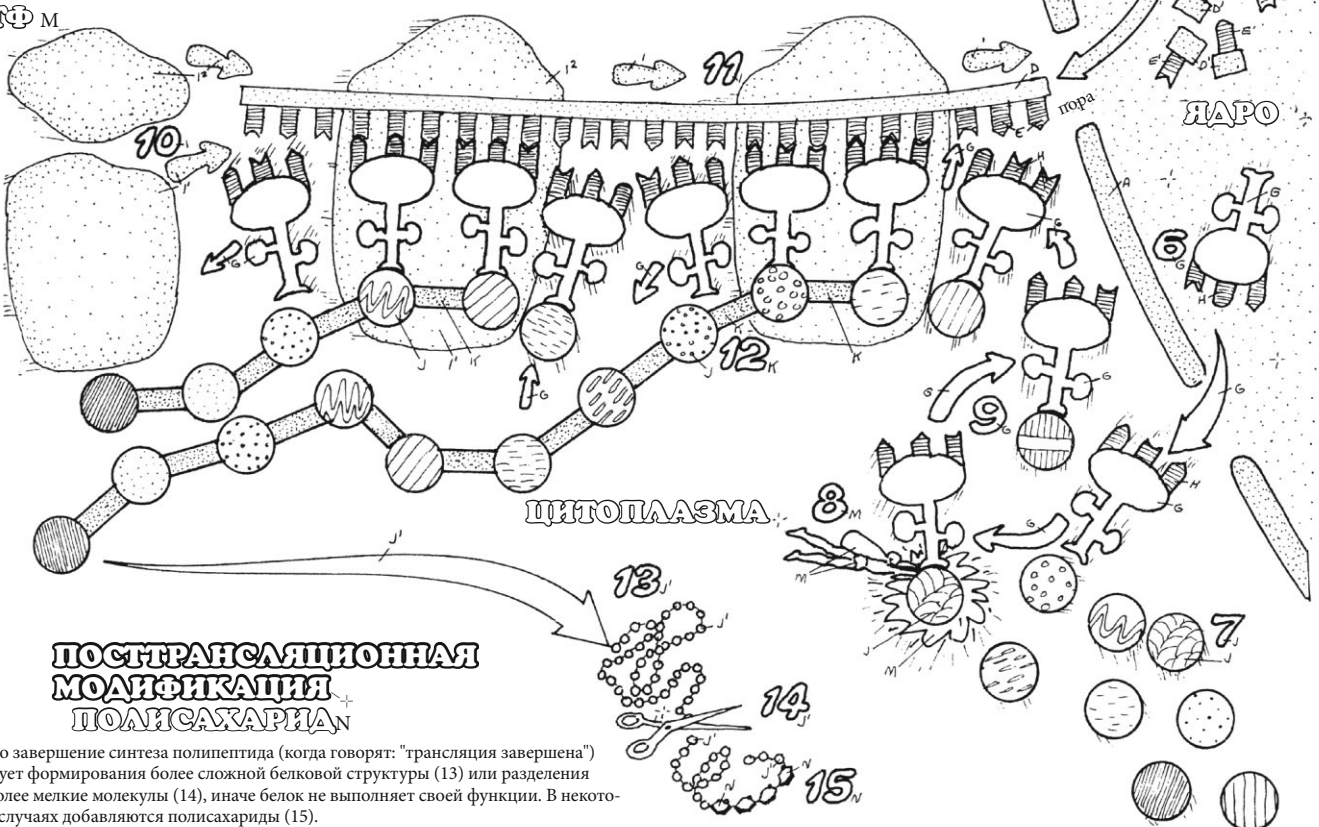
СИНТЕЗ РНК:
ИНФОРМАЦИОННАЯ РНК (СКЕЛЕТ МАКРОМОЛЕКУЛЫ) D
ТРИПЛЕТЫ КОДАОНОВ (ОСНОВАНИЯ) E
ФЕРМЕНТЫ РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ F
ТРАНСПОРТНАЯ РНК (ТРНК) G
ТРИПЛЕТЫ АНТИКОДАОНОВ H

Когда ДНК не занята репликацией, она управляет синтезом белков, благодаря которым клетка исполняет все свои функции. Для этого на матрице ДНК формируются определенные последовательности кодов, которые представляют собой определенные типы молекул РНК (ТРАНСКРИПЦИЯ). Эти молекулы РНК поступают в цитоплазму, где как бы озвучивают приказы ДНК, что выражается в синтезе строго определенных полипептидных цепей, из которых состоят белки (ТРАНСЛЯЦИЯ). Все белки являются комбинациями 20 различных аминокислот (АК), крайне редко – большего числа. Чтобы получить РНК, ДНК в ядре (1) частично раскручивается (2). Ферменты РНК-полимеразы (3) формируют на матрице ДНК молекулы РНК (4), называемые информационными, или матричными (иРНК) (5), а также транспортные (тРНК) (6), которые перемещаются в цитоплазму, где имеются свободные АК (7). С использованием энергии АТФ (8) каждая АК присоединяется к соответствующей тРНК и формирует комплекс тРНК – АК (9). иРНК (5) несет информацию о том, как соединены АК в данном полипептиде. иРНК взаимодействует с рибосомой (Р) (10). Каждая Р состоит из малой и большой субъединиц. По мере продвижения Р вдоль иРНК (11) молекулы тРНК с комплексами тРНК – АК, согласно последовательности кодов в иРНК, присоединяются к соответствующим участкам иРНК. Пока они на Р, АК присоединяются к разным молекулам иРНК пептидными связями, формируя полипептидную цепь (а это без пяти минут белок). Отсоединяется эта цепь от конвейерной линии Р (12) по мере завершения определенных этапов белкового синтеза. В секреторных клетках Р синтезируют белки по мере прикрепления к эндоплазматической цепи.



ТРАНСКРИПЦИЯ ДНК → БЕЛОК (В ЦИТОПЛАЗМЕ)

РИБОСОМА Г
БОЛЬШАЯ Г
СУБЪЕДИНИЦА Г
МАЛАЯ
СУБЪЕДИНИЦА
АМИНОКИСЛОТА I
ПОЛИПЕПТИДНАЯ ЦЕПочКА J
ПЕПТИДНАЯ СВЯЗЬ K
КЛЕТОЧНАЯ МЕМБРАНА L
АТФ М



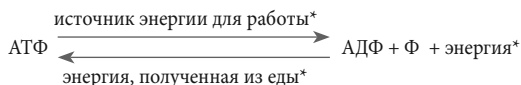
ПОСТТРАНСЛЯЦИОННАЯ МОДИФИКАЦИЯ ПОЛИСАХАРИДА

Часто завершение синтеза полипептида (когда говорят: "трансляция завершена") требует формирования более сложной белковой структуры (13) или разделения на более мелкие молекулы (14), иначе белок не выполняет своей функции. В некоторых случаях добавляются полисахариды (15).

Производство сложных клеточных структур, транспортировка молекул, насосные функции – эти и другие повседневные функции, которые мы обычно принимаем как должное, имеют цену: они энергоемки. Эта энергия поставляется с едой. С одной стороны, у нас есть машины, делающие работу (например, мышцы); с другой стороны, у нас есть еда как источник энергии. Так или иначе, они должны быть связаны; энергия должна быть извлечена из еды и сохранена в форме, которая непосредственно годна для использования машиной. Живыми организмами в основном используется такой энергетический посредник как молекулы АТФ (аденозинтрифосфата).

АТФ – ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ВАЛЮТА КЛЕТКИ

АТФ содержит три группы фосфата, работающих вместе. Когда крайний фосфат отделен, вещество становится АДФ (аденозиндифосфатом), при этом высвобождается значительная энергия. Если в клетке присутствует надлежащее машинное оборудование, большая часть этой энергии может использоваться для совершения работы. АДФ не является ненужным продуктом; он перерабатывается и используется для синтеза новых молекул АТФ.



Если эта обратимая реакция идет в правую сторону, это позволяет привести клеточное машинное оборудование в действие для сокращения, транспорта и синтеза. Но если отделенная фосфатная группа просто передается машине, энергия переходит вместе с ней, и машина заряжается энергией. (Молекулярная часть машины, получившей фосфат, теперь имеет более высокую энергетическую емкость, что позволяет ей вступать в реакции, в которые в ином случае, возможно, она бы не вступила.) АТФ является универсальной энергетической валютой из-за своей способности фосфорилировать (передавать фосфат) клеточным машинам и переводить их на более высокие энергетические уровни.

ГЛЮКОЗА РАСЩЕПЛЯЕТСЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНО

Реакция идет влево, когда углеводы, жиры и белки расщепляются в результате химических реакций, происходящих в клетке (катаболизм). На этом развороте мы сосредотачиваемся на синтезе АТФ через углеводный обмен. Глюкоза содержит большие количества энергии, которая может высвободиться, когда химические связи, скрепляющие ее атомы, разорваны. Например, при окислении 1 моль (180 граммов) глюкозы до углекислого газа и воды высвобождается 686000 калорий энергии. Можно представить много различных способов получения тех же конечных продуктов, но в каждом случае высвободится то же количество энергии. Клетка должна расщеплять глюкозу маленькими шажками, которыми можно управлять, и преобразовать большую часть этой энергии в форму АТФ прежде, чем она будет рассеяна в виде тепла. Клетка частично достигает этой цели, так как в ней содержится множество специфических ферментов, ускоряющих реакции в определенном направлении (т.е. если какая-нибудь реакция вообще возможна, определяется путь "наименьшего сопротивления").

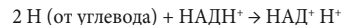
АНАЭРОБНЫЙ (БЕЗ O₂) МЕТАБОЛИЗМ ПРОИЗВОДИТ МОЛОЧНУЮ КИСЛОТУ И МИНИМУМ АТФ

Высвобождение энергии из молекул глюкозы или гликогена (форма хранения глюкозы) всегда начинается с последовательности реакций под названием гликолиз, преобразующих глюкозу в пируват с сопутствующим производством АТФ. Начинаясь с 6-углеродной глюкозы, реакция

МЕТАБОЛИЗМ: ФУНКЦИИ И СИНТЕЗ АТФ

начинается с использования двух молекул АТФ, чтобы фосфорилировать глюкозу, прежде чем она будет расщеплена на два фрагмента с 3 углеродами. В результате дальнейших реакций образуется четыре новых молекулы АТФ, чистая прибыль – две молекулы АТФ (4 – 2 [затраченных АТФ] = 2). Вся последовательность включает 10 реакций, каждая катализируется определенным ферментом. Заканчивается процесс производством двух молекул пирувата (структура с 3 углеродами).

Кислород не требуется ни на одном из этих шагов; несмотря на то, что только небольшая часть (приблизительно 2%) доступной энергии в исходной глюкозе была преобразована в АТФ, клетка, очевидно, может получать энергию анаэробно (в отсутствие воздуха или свободного кислорода). Однако этот гликолитический процесс (распад глюкозы) работает, только если атомы Н отделены от углеродных скелетов и переданы другим молекулам под названием НАД⁺.



Из каждой глюкозы 4Н преобразуются в 2 НАД⁺. Но общее количество НАД⁺ очень мало (он производится из витамина ниацина – никотиновой кислоты), и реакция останавливается, если истощается запас НАД⁺. НАД должен где-нибудь сбросить Н, таким образом он может возвратиться, вновь готовый к реакции. Обычно O₂ служит акцептором Н, в результате чего образуется H₂O. В отсутствие O₂ сам пируват служит акцептором Н, и образуется молочная кислота. В гликолизе НАД⁺ циркулирует, перенося Н от высокоэнергетического субстрата (глюкозы) к пирувату и возвращаясь назад (см. разворот).

АЭРОБНЫЙ (O₂) МЕТАБОЛИЗМ ПРОИЗВОДИТ НАМНОГО БОЛЬШЕ АТФ БЛАГОДАРЯ ЦЕПИ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ

В присутствии O₂ гликолиз все равно происходит, но роль НАД⁺ (и аналогичного переносчика ФАД) становится более очевидной. Преимущество заключается в том, что большая часть энергии связей глюкозы улавливается, а наличие O₂ позволяет использовать эту энергию для синтеза АТФ. Теперь вместо того, чтобы использовать пируват, переносчики Н передают протон и энергию на дыхательную цепь – систему носителей, работающих в складках мембран митохондрий. В результате этого процесса производится 3 АТФ для каждого Н, переданного НАД (только 2 АТФ, если донором Н является ФАД).

Кроме того, доступность дыхательной цепи позволяет преобразовать энергию, содержащуюся в пирувате. Вместо того чтобы присоединить Н и образовать лактат, от пирувата отщепляется CO₂, а оставшаяся 2-С часть (ацетат) передается через ацетил-КоА в цикл трикарбоновых кислот, где она далее расщепляется на две молекулы CO₂ (см. разворот 6). Н вновь отделяются от углеродных скелетов переносчиками, поставляющими их на дыхательную цепь и возвращающимися за новой порцией. Вот заключительный "бухгалтерский отчет" для клеточного окисления одной молекулы глюкозы:

гликолиз:	2 АТФ + 2 НАДН + 0 ФАДН ₂
2 пирувата → Ацетил-КоА:	0 АТФ + 2 НАДН ⁺ + 0 ФАДН ₂
2 оборота цикла Кребса:	2 АТФ + 6 НАДН ⁺ + 2 ФАДН ₂
	<hr/>
Итого:	4 АТФ + 10 НАДН ⁺ + 2 ФАДН ₂

Итого АТФ (после извлечения 4 + (10×3) + (2×2) = 38 АТФ!
Н переносится на дыхательную цепь)

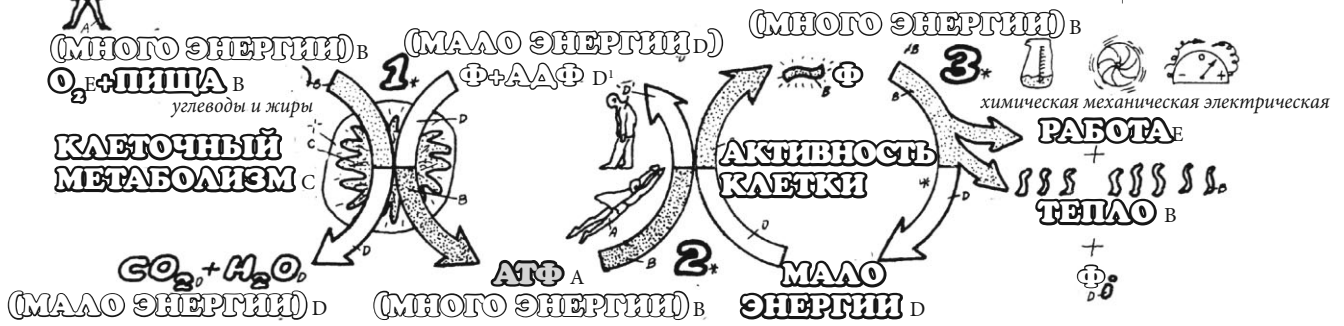
ЗАДАНИЯ: Используйте красный цвет для А и любой яркий – для В. Для D вам потребуется что-нибудь побледнее, а вот для М – снова что-то яркое.

- Начните с верхнего блока, на котором отражен процесс окисления питательных веществ, что позволяет клетке запасаться энергией, т.е. клеточный метаболизм.
- Раскрасьте анаэробный процесс слева, вплоть до изображенного внизу транспорта O₂.

- Раскрасьте аэробный процесс. Отметьте, что гликолитическая часть (выше точечной линии) происходит аналогично анаэробному процессу, за исключением образования молочной кислоты. Следуйте по схеме до тех пор, пока не образуется 34 АТФ. Более подробное объяснение цикла лимонной кислоты и клеточного дыхания дается на развороте 6.



АТФ А ОБЕСПЕЧИВАЕТ РАБОТАЮЩУЮ КЛЕТКУ ЭНЕРГИЕЙ



Различные структуры клетки совершают работу. Одни что-то переносят, другие вообще поднимают тяжести (это мышечные клетки), остальные же просто синтезируют определенные структуры из какого-то сырья. С едой нам поступает энергия, но ее еще нужно получить в виде такого вещества, как АТФ (аденозинтрифосфат), иначе пища бесполезна для клетки. Если просто бросить еду в печь, энергия рассеется в виде тепла и света. А вот если такая же еда

"сжигается" в метаболических реакциях клетки (1), можно большую часть энергии использовать для синтеза АТФ из АДФ и неорганического фосфата (Р). АТФ – это как раз то, что нужно для обеспечения энергией клеточных процессов. Поскольку концевой фосфат (~Р) присоединяется и придает структурам сил переместиться на следующий энергетический уровень (2), чтобы те могли участвовать в различных клеточных реакциях и совершать полезную работу (3).

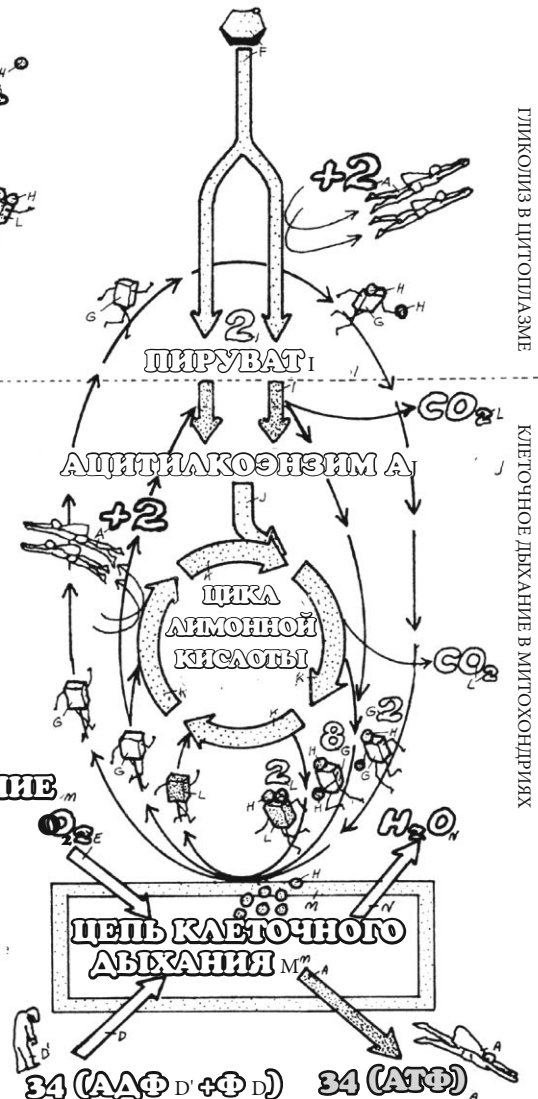
КАК ПРОИЗВОДИТСЯ АТФ А

АНАЭРОБНО* (БЕЗ O₂) E₋ + 1 МОЛ. ГЛЮКОЗЫ F



Образование АТФ может происходить в условиях отсутствия O₂ – это процесс гликолиза. Начинаясь с гексозы (6-С), т.е. сахара глюкозы, цепь реакций приводит вначале к тому, что две молекулы АТФ фосфорилируют глюкозу до ее распада на два 3-углеродных фрагмента. Они утилизируются далее до четырех новых АТФ, общим итогом чего становятся две драгоценные молекулы (4-2 [АТФ расходуется в начале реакции] = 2). Реакция происходит, только если Н отрывается от углеродных скелетов и переносится Н-транспортным веществом, НАД⁺. На каждую глюкозу 4 Н присоединяются к 2-м НАД⁺. Но самого НАД⁺ очень мало, и стоит ему иссякнуть, реакция остановится. На самом деле НАД⁺ переносит все новые и новые Н: перенесет, отдаст и возвращается за новой порцией. В норме Н присоединяется к O₂ и отсюда уже никуда не уходит, и это есть H₂O. В отсутствие O₂ пируват, сам по себе продукт гликолиза, забирает Н на себя, и образуется молочная кислота. НАД⁺ циркулирует и циркулирует, непрерывно перенося Н от высокоэнергетических участников гликолиза к пирувату и обратно.

АЭРОБНО E (O₂) E + 1 МОЛ. ГЛЮКОЗЫ F



ГЛИКОЛИЗ F + ДЫХАНИЕ M

В присутствии O₂ гликолиз так же продолжается, однако роль НАД⁺ (и сходного переносчика Н, ФАД) многократно возрастает. Когда они переносят Н на цепь клеточного дыхания (а вовсе не на пируват), они активируют мембраны митохондрий, которые могут произвести 3 АТФ на каждый усвоенный НАД (и 2 АТФ – на каждый усвоенный ФАД, чуть менее удобный переносчик). Добавим, что система клеточного дыхания позволяет энергии, заключенной в пирувате, высвободиться, если он преобразуется сначала в ацетил-КоА и затем, посредством цикла лимонной кислоты, в CO₂. И снова Н отрывается с углеродных скелетов органических веществ и переносится особыми веществами на дыхательную цепь, причем эти последние вещества практически не расходуются, поскольку каждый раз возвращаются за новой порцией. Общий результат двух оборотов цикла – это 10 НАДН и 2 ФАДН₂. Причем в результате работы системы клеточного дыхания образуется 10 × 3 + (2 × 2) = 34 АТФ. Добавьте две АТФ, произведенных с помощью гликолиза, и две – в цикле лимонной кислоты, и мы получим целых 38 АТФ! Сравните это с условиями отсутствия O₂, когда образуется всего 2 молекулы АТФ.

Разворот 5 посвящен клеточному метаболизму углеводов, в особенности глюкозы, для создания АТФ. Жиры и белки также используются для этих целей, но заключительный общий этап является тем же – цикл трикарбоновых кислот и дыхательная цепь, как в общих чертах описано ниже. Сделав обзор процессов, вовлеченных в производство АТФ, мы можем условно разделить окисление любой пищи на три стадии:

Стадия I. Образование глюкозы, глицерина, а также жирных кислот и аминокислот. Сложные молекулы в составе пищевых продуктов расщепляются до более простых. Белки расщепляются на аминокислоты, жиры – на глицерин и жирные кислоты, а полимерные углеводы (например, крахмал, гликоген, сахароза) – на простой 6-углеродный сахар, например, глюкозу.

Стадия II. Метаболизм глюкозы, глицерина, а также жирных кислот и аминокислот сводится к ацетил-КоА. Эти вещества играют центральную роль в метаболизме. Большинство из них, включая простой сахар, жирные кислоты, глицерин и некоторые аминокислоты, расщепляются на одни и те же 2-углеродные фрагменты, называемые ацетатом, который соединяется с одной той же молекулой, коферментом А (сокращение – КоА) и входит в цикл трикарбоновых кислот как соединение ацетил-КоА.

Стадия III. Путь у всех один: в цикл Кребса и цепь клеточного дыхания. Заключительный этап состоит из цикла трикарбоновых кислот и дыхательной цепи (также называемой цепью переноса электронов) вместе с последующим синтезом АТФ. От ацетил-КоА метаболический путь является общим для всех съеденных нами веществ. Этот разворот посвящен этому заключительному общему пути, стадии III, происходящей только в присутствии O_2 .

АЦЕТИЛ-КОА НАЧИНАЕТ ЦИКЛ КРЕБСА С СИНТЕЗА 3 НАДН, 1 ФАДН₂, 1 АТФ

При возвращении к нашему примеру метаболизма глюкозы вспомните, что одна молекула глюкозы дает чистую прибыль в виде двух АТФ, двух НАДН и двух пируватов. В присутствии O_2 пируват не используется для образования молочной кислоты, потому что НАДН переносит свой Н на O_2 (через дыхательную цепь – см. ниже), используя пируват, чтобы вступить в дальнейшие реакции. Два пирувата перемещаются в митохондрии, чтобы попасть в цикл трикарбоновых кислот. Непосредственно перед циклом он расщепляется на 2-С фрагмента (ацетаты), которые соединяются с коферментом А (КоА), формируя ацетил-КоА. В процессе этого энергия восстанавливается за счет переноса Н к НАД⁺, и образуется CO_2 . Ацетил-КоА образуется также при распаде жиров и белков, и это играет ключевую роль во вхождении 2-С ацетата в цикл трикарбоновых кислот. Ацетат отделяется от КоА и объединяется с 4-С структурой, формируя 6-С молекулу цитрата – это начало цикла. Как показано на рисунке, каждый оборот цикла производит 3 НАДН, 1 ФАДН₂ и 1 АТФ, а углерод остается от исходного ацетата, от которого организм в итоге избавляется, удаляя 2 CO_2 .

НАДН И ФАДН₂ ПЕРЕНОСЯТ СВОЙ Н НА ЦЕПЬ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ

Как и гликолиз, цикл трикарбоновых кислот прекращает расщепление макромолекул, как только все носители Н – НАДН и ФАДН₂ – связываются с Н. Однако отдавая Н в дыхательную цепь в митохондриальной мембране, НАД⁺ и ФАД восстанавливаются, чтобы участвовать в дальнейшем метаболизме. Дыхательная цепь является системой электронов и носителей Н, размещенных во внутренней части двухслойной мем-

браны, окружающей митохондрию. В дополнение к регенерации НАД⁺ и ФАД дыхательная цепь перекачивает Н⁺ в пространство между этими двумя митохондриальными мембранами. Протоны будут использоваться на заключительном этапе синтезе АТФ.

ЦЕПЬ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ ЗАКАЧИВАЕТ Н⁺ В МЕЖМЕМБРАННОЕ ПРОСТРАНСТВО МИТОХОНДРИЙ

Чтобы понять, как функционирует дыхательная цепь, вспомните, что нейтральный атом Н состоит из одного электрона и одного протона Н⁺ (т.е. $H = H^+ + 1$ электрон). Когда НАДН прибывает в первое звено дыхательной цепи во внутренней поверхности внутренней митохондриальной мембраны, он передает два электрона и один Н⁺. Другой Н⁺ берется из окружающего раствора, после чего электроны и Н⁺ (=2Н) переносятся от внутренней ко внешней поверхности. Здесь фрагменты Н – Н⁺ и электроны – расходятся. Н⁺ депонируются в небольшом пространстве между двумя митохондриальными мембранами, а электроны возвращаются ко внутренней поверхности, чтобы взять другую пару Н⁺ из окружающего раствора. Это перемещение сквозь внутреннюю поверхность повторяется еще дважды для в общей сложности трех циклов. После третьего цикла электроны присоединяются к O_2 и, вместе с Н⁺ их окружающих жидкостей, образуют воду. АТФ СИНТЕЗИРУЕТСЯ ПО МЕРЕ ТОГО, КАК Н⁺ ВОЗВРАЩАЕТСЯ ОБРАТНО

Во время каждого из этих трех циклов два Н⁺ депонируются в межмембранном пространстве так, чтобы концентрация Н⁺ росла. Эти Н⁺ проникают назад, в матрикс митохондрии, через специальный сложный белок, так называемую АТФ-синтазу, формирующую в мембране канал. Энергия оказывается аккумулированной Н⁺ до тех пор, пока их переход через эти каналы на другую сторону мембраны определяется высокой концентрацией Н⁺, а также электрическим градиентом, что используется для синтеза АТФ из АДФ и фосфата (Ф).

ФАДН₂ отличается от НАДН; он передает 2Н дыхательной цепи на звено ниже передачи НАДН, то есть доступны только два цикла перемещения через мембрану. В результате через митохондриальную мембрану переходит только 4 Н⁺, поэтому ФАДН₂ обеспечивает синтез двух (а не трех) АТФ. СПЕЦИАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ТРАНСПОРТИРУЮТ СУБСТРАТ ВДОЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ

Цикл трикарбоновых кислот и синтез АТФ происходят в пределах митохондрии; другие процессы (например, гликолиз) протекают непосредственно в цитоплазме клетки. Специальные транспортные системы в пределах митохондриальной мембраны, перемещающие вещества, преодолевают эти ограничения в локализации процессов. Транспортная система для недавно синтезированного АТФ перекачивает АТФ путем обмена (это антипорт, смотрите разворот 9) на АДФ, который будет использоваться для дальнейшего синтеза АТФ. Другие специализированные транспортные системы переносят пируват и НАДН, являющиеся результатом гликолиза. Сам НАДН не пересекает мембрану; вместо этого он передает свой Н на внешней поверхности переносчиком Н, транспортирующим Н на внутреннюю поверхность. Здесь Н захватывается НАД⁺, находящимся внутри митохондрии. Он становится НАДН, теперь получая доступ к дыхательной цепи. В некоторых митохондриях Н захватываются ФАД, а не НАД⁺, что приводит к некоторой энергопотере. В этих митохондриях общий выход энергии, образующейся в результате биологического окисления одной молекулы глюкозы, будет 36, а не 38 АТФ.

ЗАДАНИЯ: Используйте те же цвета, что и на предыдущих разворотах (обратите внимание, что буквенные обозначения различны, внимательно проверяйте): А, С, D, E, F, G, I, J, P, Q, R, S. Используйте темные цвета для В и К.

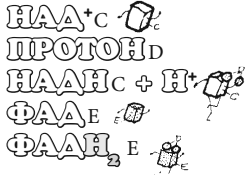
1. Начните с пирувата, который, как изображено, вступает в цикл лимонной кислоты непосредственно из цитоплазмы. Необязательно закрашивать названия многочисленных кислот цикла.
2. Переходите к нижнему блоку, на котором изображен срез отдельной митохондрии. Раскрасьте увеличенный прямоугольный срез, имея

в виду, что стрелками слева показаны пути вхождения пирувата (F) и протонов (D).

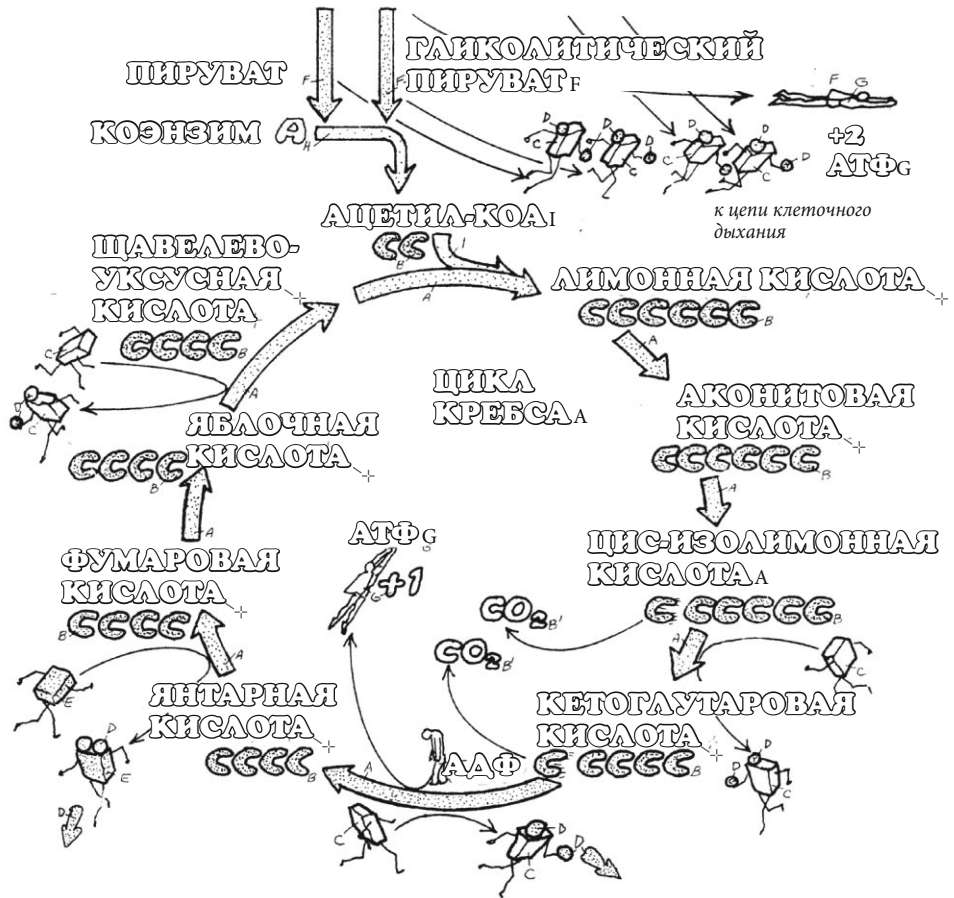
3. Обратите внимание: внутренний матрикс (N) и межмембранное пространство (L) слева не закрашиваем. Работу с левой верхней частью рисунка начните с отслеживания пути Н⁺ через мембрану посредством протонного переноса (P). Обратите внимание, что перенос электронов вдоль этой системы не показан. Проследите, как Н⁺ встраивается в межмембранное пространство, а затем возвращается обратно в матрикс митохондрии.

ЦИКЛ КРЕБСА (ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ)

ТРИКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ:

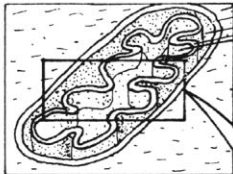


Во время гликолиза из каждой молекулы глюкозы образуется два пирувата, которые идут к митохондрию для подготовки к участию в цикле Кребса. Предварительные стадии цикла включают их расщепление на 2-С фрагменты (ацетаты), которые присоединяются к коэнзиму А (КоА), что и приводит к формированию такого соединения, как ацетил-КоА. Попутно высвобождается энергия путем присоединения H^+ к НАД⁺, а также выделяется CO_2 . Ацетил-КоА образуется также во время окисления жиров и белков. Ацетат комбинируется со 4-С структурой, образуя 6-С молекулы цитрата, и цитратный цикл начинается. Как показано, каждый оборот цикла дает 3 НАДН (+3H⁺), 1 ФАДН₂, а также 1 АТФ, причем используется один и тот же С- исходного ацетата, а в конце концов получается 2 CO_2 .

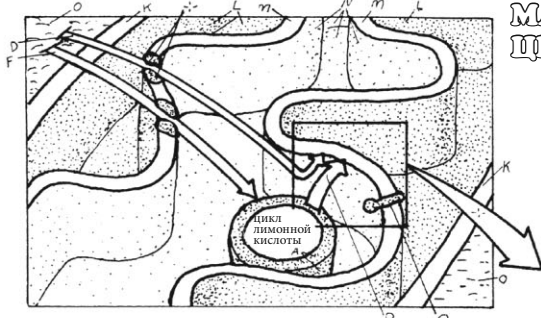


к цепи клеточного дыхания

К ЦЕПИ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ

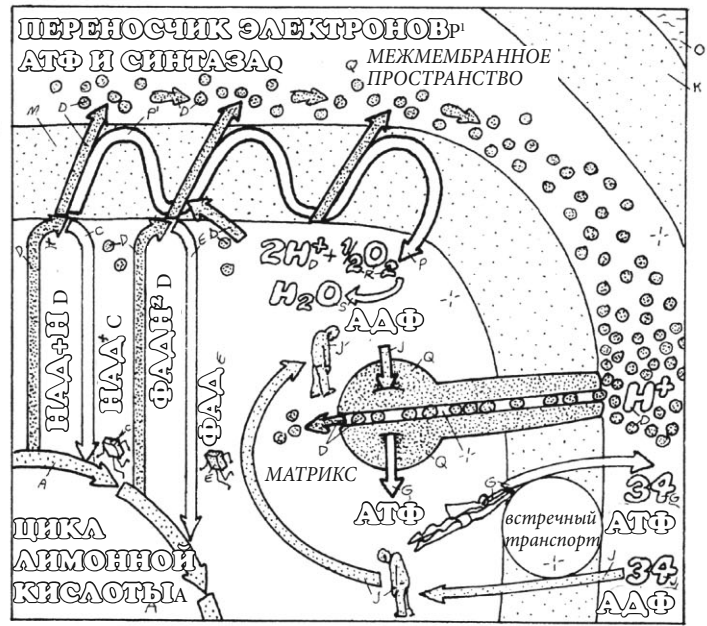


МИТОХОНАРИЯ



ВНЕШНЯЯ МЕМБРАНА
 МЕЖМЕМБРАННОЕ ПРОСТРАНСТВО
 ВНУТРЕННЯЯ МЕМБРАНА
 МАТРИКС
 ЦИТОПЛАЗМА

ЦЕПЬ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ



У митохондрий двойная мембрана. Дыхательная цепь – система переносчиков электронов и H^+ , встроенных во внутреннюю мембрану. НАДН приходит к первому переносчику и перемещает два электрона и один H^+ . Другой H^+ берется из окружающего раствора, после чего два электрона и 2 H^+ перенесены с внутренней стороны на внешнюю, где H^+ депонируются в межмембранном пространстве. Электроны же возвращаются, подбирают следующую пару H^+ и еще дважды проделывают этот путь – всего трижды туда и обратно. В результате каждого цикла два H^+ переносятся в межмембранное пространство, так что концентрация H^+ все возрастает. Эти H^+ рано или поздно слынут обратно в митохондриальный матрикс благодаря АТФ-синтазе. Энергия, полученная в результате перемещения H^+ по этим каналам из зоны высокой концентрации в зону низкой, используется для синтеза АТФ из АДФ и фосфата (Ф). Вновь синтезированный АТФ уходит из митохондриального матрикса по специальной транспортной системе, обменивающей АТФ на АДФ, что позволяет продолжать синтез АТФ. Обратите внимание, что после завершения третьего цикла два электрона больше "не работают"; их энергия истощилась, причем от них нужно быстрее избавиться, чтобы не засорять дыхательную систему. Так вот, роль O_2 – сугубо в утилизации отходов. O_2 подбирает электроны и, совместно с H^+ из окружающих жидкостей, образует воду.

Мембраны вездесущи! Мало того, что они определяют границы клеток и внутриклеточных органелл, они еще и передают сигналы через эти границы, содержат каскады ферментов, которые важны для метаболизма и регулируют, какие вещества входят в клетку и какие уходят из нее. Во многих отношениях клеточная мембрана напоминает стену вокруг древнего города; путем регулирования дорожного движения туда-обратно, мембрана становится главным определяющим фактором клеточной экономики.

КЛЕТОЧНЫЕ МЕМБРАНЫ СОСТОЯТ ИЗ БЕЛКОВ, ПЛАВАЮЩИХ В ПОЛУЖИДКОМ ЛИПИДНОМ БИСЛОЕ

Несмотря на то, что различные мембраны имеют различный состав, все клеточные мембраны имеют сходную, довольно простую структуру. Они состоят из белков, плавающих в жидком *двойном слое* (плотный бислой) *липидов*. Как эти двойные слои формируются? Что скрепляет их? Мембранные молекулы взаимодействуют друг с другом, примитивные силы, скрепляющие мембрану, по-видимому, являются результатом взаимодействия мембраны с водой, а также воды с водой.

МОЛЕКУЛЫ ВОДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ МЕЖДУ СОБОЙ И С ДРУГИМИ ПОЛЯРНЫМИ МОЛЕКУЛАМИ

Вода не является симметричной молекулой; имеются два водорода в одной стороне молекулы и кислород – в другой. Кроме того, электронные облака, составляющие молекулу, имеют тенденцию колебаться ближе к кислороду, чем к водороду. В результате, коль скоро вода не имеет общего заряда, она будет иметь отрицательный полюс около кислорода и положительный полюс около водородов. Мы называем воду *полярной*, чтобы противопоставить ее электрически симметричным молекулам, таким как, например, углеводороды, которые *неполярны*. В обычной воде не только положительный водородный конец одной водяной молекулы притягивается к отрицательному кислородному концу другой молекулы, соседней, но и может даже возникнуть слабая химическая связь (названная водородной связью) между молекулами. Таким образом, жидкая вода имеет структуру. Несмотря на то, что это не твердый кристалл, как лед, она действительно содержит многочисленные скопления до восьми–десяти молекул, удерживаемых слабыми *водородными связями*.

Так же, как молекулы воды взаимодействуют друг с другом посредством полярных концов или формирование водородных связей, они взаимодействуют и формируют микроструктуры с другими полярными молекулами. Однако они не взаимодействуют с неполярными молекулами. В результате неполярные молекулы всегда исключены из водной фазы; они нерастворимы. Молекулы воды, ища друг друга, изгоняют неполярное вещество почти так же, как выскальзывает кусок мыла из сжатого кулака. Силы, являющиеся результатом этого феномена, называют *гидрофобными силами*, а неполярные растворенные вещества называют *гидрофобными растворенными веществами*.

У ФОСФОЛИПИДОВ ПОЛЯРНЫЕ ГОЛОВКИ И НЕПОЛЯРНЫЕ ХВОСТЫ

Большинство мембранных липидов являются *фосфолипидами*. Фосфолипиды имеют двойственную структуру. Один конец, "*головка*", являет-

ся полярной (гидрофильной), и ее буквально тянет к воде. Остающийся "хвост" *неполярен (гидрофобен)*, и он всегда изгнан из водной фазы. Эта несовместимость двух концов является ключом к образованию структуры мембраны. Когда фосфолипиды смешаны с водой, действуют такие силы, которые включают головку в водную фазу и изгоняют хвост. Иллюстрации показывают, как обе этих силы могут быть приложены при формировании *мицелл или двойных слоев*. Холестерин является другим стандартным липидным компонентом клеточных мембран. Он заполняет некоторые места между хвостами смежных фосфолипидов, и это уменьшает текучесть мембраны путем за счет влияния холестерина на взаимодействие и движение хвостов фосфолипидов в пределах бислоя.

МЕМБРАННЫЕ БЕЛКИ СВОИМИ ПОЛЯРНЫМИ УЧАСТКАМИ ПОГРУЖЕНЫ В ВОДУ, А НЕПОЛЯРНЫМИ – В ЛИПИДНЫЙ БИСЛОЙ

Подобные принципы относятся к тем белкам, которые являются частью мембраны. Белки состоят из длинных цепочек аминокислот, некоторые из которых являются полярными, а некоторые – гидрофобными. Несмотря на то, что белки не имеют выраженной головки и хвоста, они бывают свернуты так, чтобы их гидрофобные части оказались вне водной фазы, в гидрофобном теле мембраны; в то время как их полярные части фиксируются в воде.

У КАЖДОГО МЕМБРАННОГО БЕЛКА СВОЯ ФУНКЦИЯ

Некоторые белки вовлечены в транспорт веществ в клетку или из клетки, другие служат рецепторами для гормонов, третьи катализируют определенные химические реакции, а есть и такие, что выступают в качестве связи между клетками или как "якоря" для структурных элементов в клетке.

Те белки, что пересекают всю мембрану, выступают с обеих поверхностей. Они часто участвуют в транспорте веществ в клетку и из нее. Некоторые формируют группы из двух или четырех молекул в мембране, а некоторые ограничивают полярные части внутренним ядром, пронизывающим центр молекулы или группы белковых молекул. Это, как полагают, формирует канал для перемещения через мембрану маленьких полярных молекул, особенно воды и ионов. Некоторые из этих каналов могут содержать "ворота", "фильтры" или другие устройства, регулирующие транспорт. О них пойдет речь на следующих разворотах.

ФАКТИЧЕСКИ ПОВЕРХНОСТЬ КЛЕТКИ ПОКРЫТА УГЛЕРОДНОЙ ОБОЛОЧКОЙ

Некоторые белки ограничены единственной стороной мембраны. К белкам, а также фосфолипидам, которые размещены на внешней поверхности (фасетка за пределами клетки), часто присоединяются цепочки углеводов; их называют гликопротеидами и гликолипидами соответственно. Эти внешние углеводы смазывают поверхность клеток, препятствуя тому, чтобы она "клеилась", и защищают клетку от механических и химических повреждений. Кроме того, они играют важную роль в разрешении проблем межклеточного распознавания и адгезии. Эти углеводы также имеют антигенные свойства (например, они формируют антигены крови АВ0 – разворот 144).

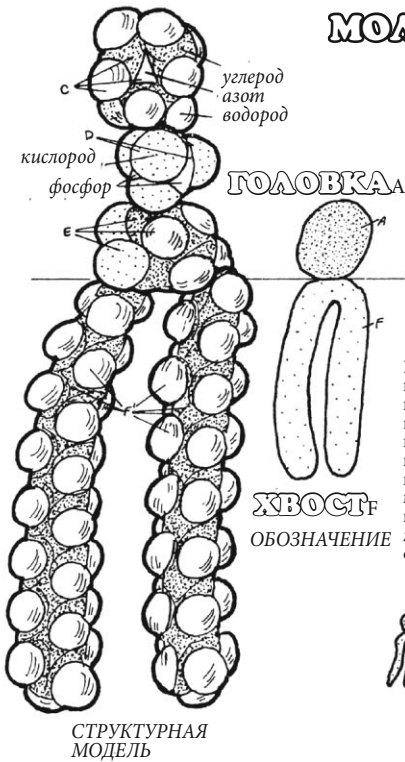
ЗАДАНИЯ: Закрасьте В голубым, а Н – синим.

1. Начните с полярной части фосфолипидной молекулы, обращая внимание, что она весьма четко разделяется на три области (С, D и E): раскрасьте их разными цветами. Эти области формируют головку (А) на схематичном изображении справа.

2. Далее, отработав неполярную часть, переходите к центру иллюстрации. Затем закрасьте оставшиеся две структуры: мицеллу и липидный бислой.

3. Раскрасьте вещества, составляющие мембрану клетки. Обратите внимание, что водная граница с обеих сторон мембраны остается неокрашенной: закрашиваются только названия, обозначающие местоположение.

МОЛЕКУЛА ФОСФОЛИПИДА

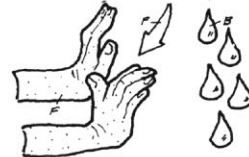


ПОЛЯРНАЯ ЧАСТЬ (ГИДРОФИЛЬНАЯ) А
ЗАРЯЖЕННАЯ ГРУППА: ВОДА В
СПИРТЫ С
ФОСФАТ Д
ГЛИЦЕРОЛ Е

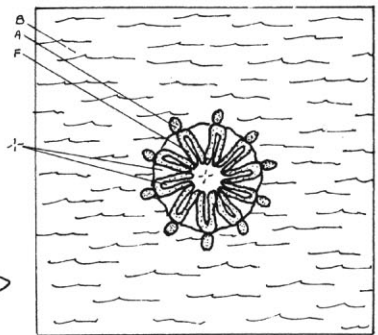


НЕПОЛЯРНАЯ ЧАСТЬ (ГИДРОФОБНАЯ) F
ЦЕПЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ F'

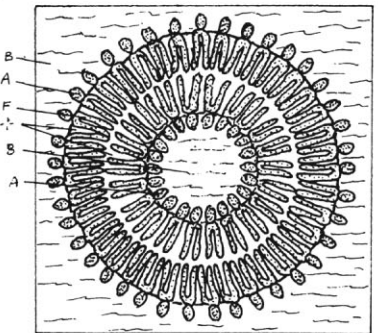
Когда говорят, что фосфолипиды смешиваются с водой, на самом деле подразумевают лишь погружение гидрофильных головок в воду, а гидрофобные хвосты в любом случае с водой не контактируют. Отсюда специфические структуры: и самые простые из них – шарики мицелл; тогда хвосты могут избегать воды, выставляясь на поверхность, поскольку вода захвачена внутрь шариков, образуемых плотно прилегающими головками. Двухслойные вакуоли уже больше похожи на настоящие клетки. Тогда вода может быть даже с обеих сторон, но в любом случае только головки будут соприкасаться с ней, ведь слои фосфолипидов обращены друг к другу хвостами молекул.



МИЦЕЛЛА



ИЛИ

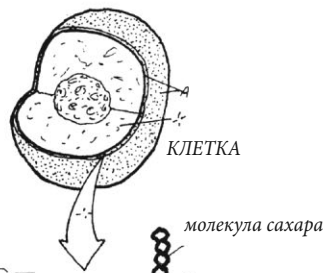


ЛИПИДНЫЙ БИСЛОЙ

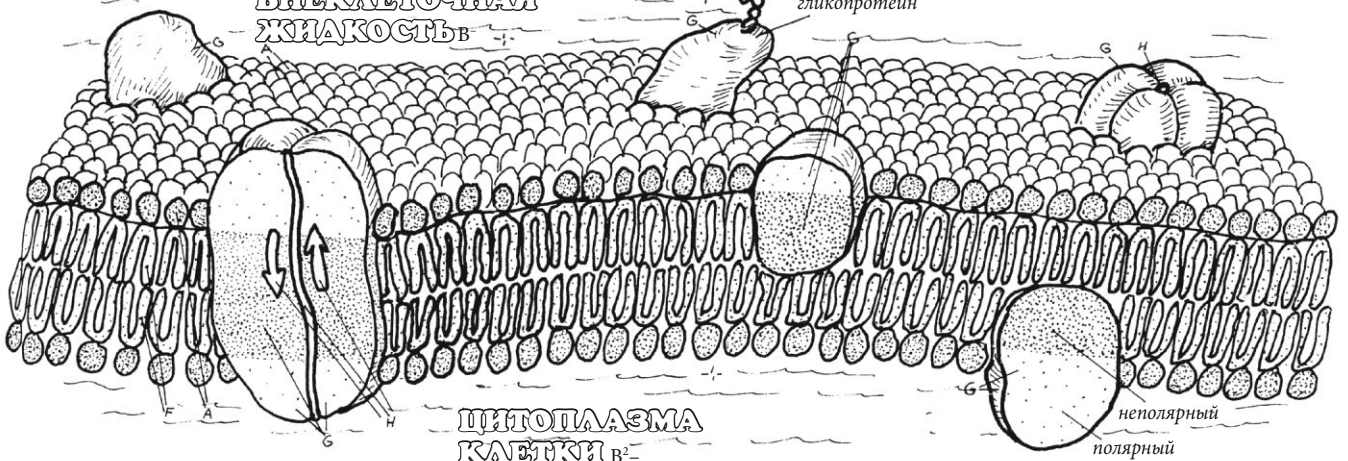
КЛЕТОЧНАЯ МЕМБРАНА

ЛИПИДНЫЙ БИСЛОЙ: ПОЛЯРНЫЙ НЕПОЛЯРНЫЙ
БЕЛОК
КАНАЛ
УГЛЕВОД

Мембранные белки соприкасаются с водой только своими полярными частями, а их неполярные части спрятаны поглубже в гидрофобное нутро бислоя. Некоторые белки полностью пронизывают мембрану; они часто выполняют транспортные функции, когда вещества проникают через них из клетки и в клетку. Другие белки относятся только к какой-то одной стороне бислоя. У каждого белка – своя конкретная функция. Не только транспортная, но также рецепторная – белок реагирует на определенный гормон, а другие катализируют специфические химические реакции. И все же еще осталось немало упомянутых функций, например, передача сигналов между клетками.



ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ЖИДКОСТЬ В



В природе существует несколько различных сил: шары катятся под гору из-за гравитационной силы, а электроны (отрицательный заряд) притягиваются к протонам (положительный заряд) из-за электростатических сил. Движение через мембрану стимулируют силы, являющиеся результатом различий в концентрации, давлении и электрическом заряде на двух сторонах мембраны. Силы, созданные этой разницей, называют градиентами. При прочих равных, чем больше градиент (то есть, чем больше различие), тем активнее поток через мембрану. *Градиенты концентрации* дают начало движению, названному *диффузией*, *объемный поток* имеет причиной *градиенты давления*, а *электрические градиенты*, более часто называемые *градиентами напряжения*, или *мембранными потенциалами*, являются причиной *потоков ионов (ионных токов)*. Кроме того, движение воды в сторону раствора, содержащего большую концентрацию растворенного вещества, объясняется явлением, известным как *осмос*.

ДИФфуЗИЯ: РАСТВОРЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ДВИЖУТСЯ ИЗ ЗОНЫ ВЫСОКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ В ЗОНУ НИЗКОЙ

Каждый раз, когда имеется разница концентраций растворенного вещества между двумя областями, растворенное вещество имеет тенденцию двигаться из более сконцентрированной области в менее концентрированную. Растворенные вещества пытаются уменьшить свой градиент концентрации. Это движение возникает потому, что молекулы всегда перемещаются наугад. На первый взгляд кажется удивительным, что организованное движение является результатом молекулярного хаоса, но простой пример, приведенный в подписи к иллюстрации диффузии, объясняет, как это происходит. Диффузия останавливается, когда концентрации уравниваются. В большинстве случаев перемещение незаряженных веществ не зависит от других растворенных молекул. Например, диффузия сахара по градиенту концентрации происходила бы с той же скоростью, даже если бы присутствовало другое диффундирующее вещество, например, мочевины.

Время, необходимое для диффузии на небольшие расстояния, такие как размер клетки, составляет лишь долю секунды, но преодоление больших расстояний требует на удивление много времени. Перемещение вещества на 10 см занимает приблизительно 53 дня, и потребовались бы годы для транспорта O_2 от ваших легких до пальцев ног. Но O_2 не движется от легких к тканям тела путем диффузии. Вместо этого он транспортируется передвижением массы с помощью циркулирующей крови. Как только O_2 достигает тканей, он диффундирует на короткое расстояние через стенку кровеносного сосуда (капилляр) в ткань и к любой клетке, ведь это очень близко. Процесс заканчивается за какие-то секунды.

ОБЪЕМНЫЙ ПОТОК: ДАВЯ НА ЖИДКОСТЬ С РАСТВОРЕННЫМИ В НЕЙ ВЕЩЕСТВАМИ, МОЖНО ПЕРЕМЕЩАТЬ ОГРОМНЫЕ МАССЫ

В отличие от диффузии, в объемном потоке движется вся масса вещества в целом (жидкость плюс любые растворенные вещества). Например, когда вы выдвигаете поршень на вершине шприца, жидкость в игле как раз вовлекается в объемный поток. В диаграмме слева человек жмет сильнее, чем тот, что справа, таким образом, потоки жидкости перемещаются слева направо. Мы называем "толчок" *давлением*. (Точнее, давление является силой, которую он прилагает на каждый квадратный сантиметр поршня.) Потоки жидкости по градиенту давления, от высокого к низкому, называют объемным потоком.

Диаграмма справа показывает, как давление может быть измерено. Наилегчайшая (в идеале невесомая) подвижная перегородка помещается

поверх жидкости; сверху льют ртуть, пока вес ртути не станет достаточным, чтобы остановить поток. В этой точке градиент давления упал до нуля; давления слева и справа равны. Но давление справа определяется весом ртути (разделенным на объем отсека), и это определяется высотой ртутного столба. Мы измеряем давление в миллиметрах ртутного столба (мм рт. ст.); это – высота ртутного столбика, необходимого для уравнивания давления так, чтобы движения не происходило.

ОСМОС: ВОДА ДВИЖЕТСЯ ПО ОСМОТИЧЕСКОМУ ГРАДИЕНТУ

Диаграмма (следующая за нижней частью) изображает мембрану, отделяющую два раствора. Мембрана проницаема для воды, но не проницаема для растворенного вещества. Вода будет перемещаться слева направо из области, где концентрация растворенного вещества низкая (фактически ноль в нашем примере), в область, где она высока. Такой поток называют осмосом. Силы, вызывающие осмос, могут быть измерены тем же методом, каким обычно измеряют давление (см. иллюстрацию справа). Используйте "невесомый" подвижный поршень, чтобы давить им на раствор, и подливайте ртуть, пока движение не остановится. Высота ртути измеряет давление, требуемое для остановки осмотического потока; его называют *осмотическим давлением*. Осмотическое давление будет зависеть от состава раствора, используемого справа; чем более концентрированный раствор, тем выше осмотическое давление. В результате мы идентифицируем осмотическое давление с раствором. Осмотическое давление раствора является просто давлением, которое было бы измерено, если бы раствор был помещен справа в наше устройство. Обратите внимание на то, что, согласно этому допущению, вода поднимается по градиенту осмотического давления. В первом приближении все молекулы и ионы вносят равные вклады в формирование осмотического давления.

Осмоз включает и объемный поток. Предположим в нашем примере, что растворенное вещество справа является белком и что мы растворяем равные концентрации сахара с обеих сторон мембраны. Поскольку белки гораздо больше, чем сахара, то легко найти пористую мембрану, которая позволит воде и сахару проходить, но ограничит перемещение белка. Что происходит в этом случае? Как и прежде, потоки воды идут слева направо, но теперь вода несет сахар, как если бы воду перемещал тот же тип градиента давления, что описан в абзаце про объемный поток. Таким образом, осмотический ток происходит объемно; растворитель (вода) тянет все растворенные вещества вместе с собой, кроме тех, которым препятствует мембрана.

ИОННЫЙ ТОК: ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ИОНЫ ДВИЖУТСЯ ПО, А ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ – ПРОТИВ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ГРАДИЕНТА

Нижняя диаграмма показывает перемещение ионов – ток, который является результатом крошечных различий в электрическом заряде по разные стороны мембраны. Ионы одного заряда отталкиваются; ионы противоположного знака притягиваются друг к другу. Когда положительные и отрицательные ионы разделяются, они имеют тенденцию к объединению. Градиенты, связанные с этим притяжением (или отталкиванием), легко измерить. Их называют электрическими градиентами. Положительные ионы перемещаются по электрическому градиенту; отрицательные – против.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ГРАДИЕНТЫ

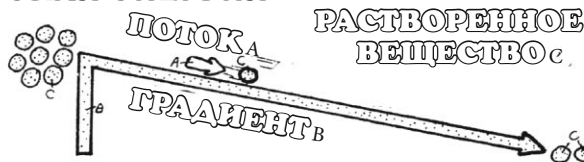
В каждом из наших примеров вещества двигались из области высокой энергии в область более низкой энергии. Градиенты концентрации, градиенты давления, осмотические градиенты и градиенты напряжения являются примерами *энергетических градиентов* (точнее, градиентов свободной энергии – см. разворот 9). Наше обсуждение может быть обобщено так: *энергетические градиенты являются силами, вызывающими перемещение веществ*.

ЗАДАНИЯ: D – голубым.

1. Начиная сверху, закрасьте строго по порядку все блоки.
2. Ток, поток, диффузия, осмос, а также ионные токи – все это виды движения, транспорта (A).

3. Энергетические градиенты, градиенты давления, градиенты концентрации, осмотические градиенты, осмотическое давление и разность электрических потенциалов – все это причины, по которым транспорт может вообще существовать в природе (B).

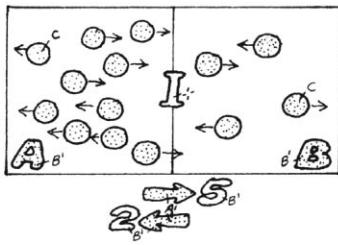
ПЕРЕМЕЩЕНИЕ (ПОТОК) А И ГРАДИЕНТ СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ В
ВЫСОКАЯ ЭНЕРГИЯ В



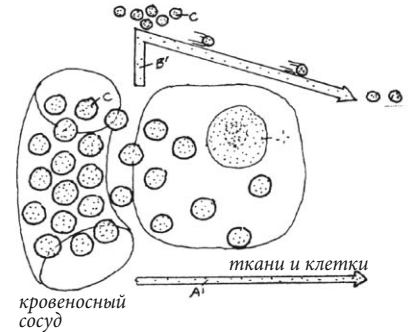
Вещества перемещаются по градиенту свободной энергии (т.е. из областей высокой свободной энергии в области низкой свободной энергии). Градиенты свободной энергии являются силами, продвигающими поток. Чем больше градиент свободной энергии (т.е. больше различие в энергиях), тем быстрее поток.

НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ В

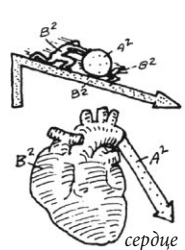
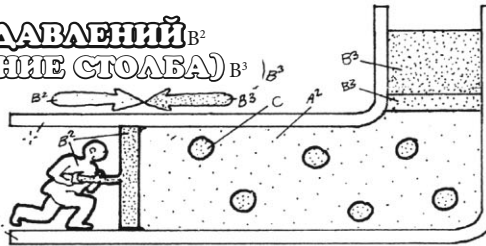
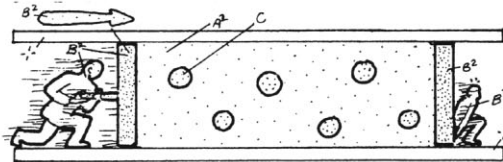
ДИФфуЗИЯ: А ТОК ПО ГРАДИЕНТУ В КОНЦЕНТРАЦИИ А



Чем больше концентрация, тем выше свободная энергия. Растворенные вещества перемещаются (диффундируют) по градиенту концентраций. При этом движение хаотично; но обычно равномерно: в каждом данном участке воображаемого сечения потока диффузии число молекул одинаково. В отсеке А пять молекул идут вправо (пять – влево). В отсеке В, где концентрация ниже, только две идут влево. Всего, таким образом, через мембрану переместилось $5 - 2 = 3$ в правую сторону. Диффузия происходит из А (высокая концентрация) в сторону В (низкая концентрация). Останавливается же, когда концентрация в обоих отсеках сравняется. Именно путем диффузии перемещается O_2 и питательные вещества из капиллярной крови (в в сосудах концентрация высока) в ткани и клетки (низкая концентрация).



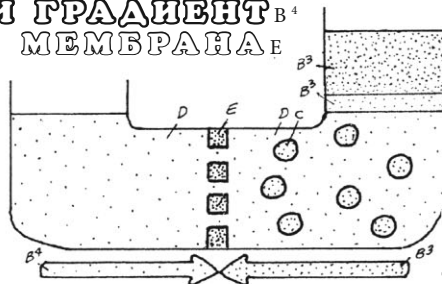
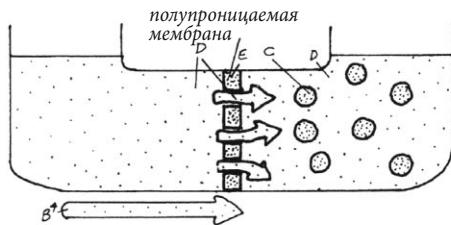
ОБЪЕМНЫЙ ПОТОК: А ГРАДИЕНТ ДАВЛЕНИЙ В
ДАВЛЕНИЕ А ЖИДКОСТИ (ДАВЛЕНИЕ СТОЛБА) В



Давление (механическое "нажатие") дает огромный приток свободной энергии. Жидкость не сжимается и потому вынуждена перемещаться из зоны высокого давления в зону низкого. Справа давление уравновешено столбом ртути (тяжелой жидкостью), давящим в противополо-

жную сторону. Высота ртутного столба, необходимая для остановки потока, – способ измерения давления. В организме роль поршня, гонящего жидкость по цилиндру, выполняет сердце, толчками направляющее кровь по системе сосудов.

ОСМОС А : ОСМОТИЧЕСКИЙ ГРАДИЕНТ В
ВОДА (РАСТВОРИТЕЛЬ) Д, МЕМБРАНА Е



ОСМОТИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ В

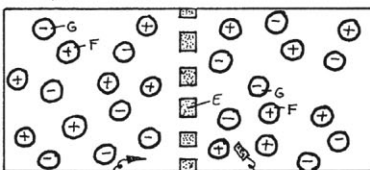
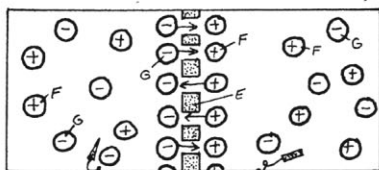
Присутствие растворенных веществ снижает свободную энергию воды. Когда мембрана разделяет два раствора с разной концентрацией, вода может течь через нее, а растворенное вещество – нет. Вода будет перемещаться по своему градиенту свободной энергии, и этот процесс называется осмосом. Осмотический ток может быть нарушен приложением

давления (вспомним столбец ртути) в противоположную сторону – таким образом можно измерить осмотическое давление. Вам должно быть ясно, что при осмосе вода движется из зоны НИЗКОГО осмотического давления в зону ВЫСОКОГО. Осмотический ток ответствен за распухание и, напротив, дряблость тканей.

ИОННЫЙ ТОК: А РАЗНОСТЬ ПОТЕНЦИАЛОВ В

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ИОНЫ F
ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ИОНЫ G

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СИЛА В



Растворы электрически заряженных частиц (ионов) способны двигаться под влиянием электрических сил, поскольку ионы одного заряда отталкиваются, а разных зарядов – притягиваются. Если отрицательные и положительные ионы разделить, они имеют тенденцию к воссоединению. Градиенты, связанные с взаимным притяжением (или, напротив, с взаимным отталкиванием), легко измерить. Они называются разностью потенциалов. Положительные ионы движутся по электрическому градиенту; отрицательные же – в противоположном направлении (против электрического градиента).



РАВНОВЕСИЕ



Чтобы обсуждать перемещение веществ через мембрану, необходимо найти "общий знаменатель", позволяющий нам сравнивать величины сил и предсказывать движения. Свободная энергия и будет этим знаменателем. Свободная энергия является суммой энергий, которые могут быть высвобождены для производства работы. Когда вещества движутся из областей, где их свободная энергия высока, в области, где она низка, то есть по градиенту свободной энергии, мы называем такой транспорт пассивным, поскольку он происходит без какой-либо "помощи" или работы, сделанной кем-то извне. Вещество просто теряет часть своей энергии в среде. Однако вещества не могут двигаться в противоположном направлении (от низкой к высокой свободной энергии), не получая энергию (работу) извне. Когда вещества двигаются в гору, от низкой к высокой свободной энергии, мы называем этот процесс активным. Одна из основных задач физиологии мембран состоит в том, чтобы идентифицировать источник энергии, поставляемой средой, и описать подробно, каким образом она используется.

Собственно градиентов свободной энергии недостаточно, чтобы гарантировать трансмембранный транспорт. Не имеет значения, насколько велик градиент вещества, если мембрана для него непроницаема. В дополнение к градиенту должен также быть и путь перемещения. Основные транспортные пути, описанные на этом развороте, недостаточно изучены, а описания механизмов сильно упрощены.

БЕЛКОВЫЕ КАНАЛЫ И ПЕРЕНОСЧИКИ ОБРАЗУЮТ ПУТИ ПЕРЕМЕЩЕНИЯ ВЕЩЕСТВ

Некоторые растворенные вещества, особенно стероидные гормоны, жирорастворимые витамины, кислород и углекислый газ, являются *растворимыми в липидах*. Они просто растворяются в частях *двойного слоя липида* мембраны и оказываются уже на другой стороне (1). Много других важных растворенных веществ, включая ионы, глюкозу и аминокислоты, являются полярными; они растворимы в воде, но не в липидах. Эти вещества двигаются через специальные проводящие пути, образованные *белками*, пронизывающими мембрану. Маленькие растворенные вещества, такие как Na^+ , проходят через *каналы* (2). Большие, как глюкоза – перемещаются через мембрану с помощью *облегченной диффузии* (3). Они связываются с белковым носителем, "перемещающимся" назад и вперед или движущимся другим способом, привязывая себя к связывающему участку сначала одной стороны, затем с другой стороны мембраны. Растворенное вещество перемещается в зависимости от концентрации. Если будет более высокая концентрация вне клетки, то связывающий участок будет иметь большее сродство к растворенному веществу на внешней стороне, и больше растворенного вещества пройдет внутрь, чем наружу. Это будет продолжаться, пока концентрации с обеих сторон не станут равными. В этот момент движение в одном направлении просто уравнивается движением в противоположном направлении; фактически перемещение прекращается. Это называют *пассивным транспортом*, потому что любое движение растворенного вещества всегда идет по *градиенту концентрации*. Подобные облегченные системы диффузии существуют для различных веществ.

ПЕРВИЧНО АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ: ПРОТИВ ГРАДИЕНТОВ

Белки также обеспечивают движение растворенного вещества против градиентов концентрации ("в гору"). *Первично активный транспорт* (4), вероятно, подобен облегченной диффузии. Транспортируемая молекула связывается с определенным местом на белке, который может "качаться", или иначе выставлять связующий участок сначала на одной стороне мембраны, потом – на другой. Теперь, в отличие от пассивной облегченной диффузии, описанной выше, предположите, что свойства участка связы-

ПУТИ МЕМБРАННОГО ТРАНСПОРТА

вания изменяются и зависят от того, на какой стороне мембраны это место находится. В крайнем случае предположите, что растворенное вещество может связываться только с одной стороной белка, – скажем, на поверхности, повернутой ко внутренности клетки, – тогда, транспорт идет только в одном направлении, изнутри наружу, но не наоборот. Если концентрация вещества меньше внутри, то наш белок транспортирует против градиента; это будет система активного транспорта. Для такого транспорта необходима энергия, чтобы изменить свойства связующего участка во время каждого цикла. Эта энергия обычно получается из расщепления АТФ.

ВТОРИЧНО АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ: СОПРЯЖЕНИЕ ПАССИВНОГО И АКТИВНОГО

При некоторых условиях растворенные вещества могут также двигаться против градиентов путем ко- и контртранспорта. Оба процесса используют пассивный транспорт одного растворенного вещества, чтобы перемещать другое растворенное вещество. Наш пример симпорта (5) подобен облегченному транспорту, но теперь у белкового носителя есть участки связывания для двух различных растворенных веществ, Na^+ (обозначен кружками) и глюкозы (треугольниками). Переносчик не будет работать, если будет занято только одно из мест. Чтобы он "качал", оба места связывания должны быть пусты или оба заняты (как Na^+ , так и глюкоза должны быть связаны). Вне клетки концентрация Na^+ намного больше, чем глюкозы, а в клетке концентрация Na^+ очень низкая, потому что он все время откачивается в процессе активного транспорта через мембрану. И Na^+ , и глюкоза будут двигаться в клетку, но некоторое количество молекул возвратятся, потому что низкая концентрация внутриклеточного Na^+ мешает глюкозе находить своего партнера Na^+ , чтобы поехать на системе симпорта в обратном направлении. Благодаря этому механизму глюкоза может попасть в клетку даже против своего градиента концентрации. Энергия для транспортировки глюкозы против ее градиента концентрации происходит из свободной энергии Na^+ , поскольку он перемещается по своему градиенту концентрации. Градиент концентрации для Na^+ остается основным насосом активного транспорта, который приводит в действие энергия расщепления АТФ соответственно АТФ косвенно вовлечена в процесс симпорта. Подобные системы симпорта существуют для других растворенных веществ, таких как аминокислоты. Противотранспорт или антипорт (6) подобен симпорту, но теперь это перемещение двух растворенных веществ в противоположных направлениях. В нашем примере существуют участки связывания для двух различных растворенных веществ, скажем, Na^+ (кружки) и Ca^{++} (треугольники). Снова переносчик не будет работать, если только одно из мест будет занято. Чтобы он активировался, оба места должны быть заняты (и Na^+ , и Ca^{++} должны быть связаны). Поскольку концентрация Na^+ намного выше, чем Ca^{++} , он имеет тенденцию доминировать и сохранять движение противотранспортера в направлении, позволяющем Na^+ течь по его градиенту (в клетку). Из этого следует, что Ca^{++} выйдет из клетки, даже при том, что концентрация Ca^{++} выше снаружи, чем внутри. Еще раз: имеется свободная энергия Na^+ , который перемещается по своему градиенту, что способствует транспортировке другого растворенного вещества против его градиента. Любой процесс, использующий энергию перемещения растворенного вещества по градиенту, чтобы накачать другое растворенное вещество против градиента, называют *вторично активным транспортом*.

Для простоты мы пренебрегли влиянием *электрических сил* на ионы. Комбинация электрических и концентрационных градиентов исчерпывающе рассматривается на развороте 11.

ЗАДАНИЯ: F – темным.

1. Начните с примера номер один, растворимости липидов, и обратите внимание на стрелки, отражающие ток (F): они должны быть разного цвета. Раскрасьте краткую суть этого процесса на центральной иллюстрации клетки. Различные транспортные механизмы в этих обобщениях схематично, для наглядности, показаны в виде колец.

2. Окрасьте пять других видов транспорта. Обратите внимание, что несколько жирнее выделяется ток (F), идущий против градиента (как путник, взбирающийся в гору). На 5 и 6 более широкая стрелка градиента (B) обозначает некий более важный градиент. Градиент среда-клетка использован в большей части примеров. Когда все происходит с точностью до наоборот, ток приобретает противоположное направление.

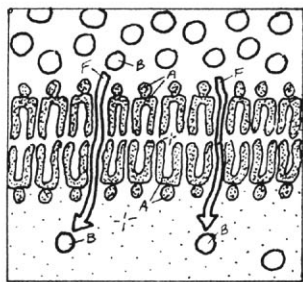
ЛИПИДНЫЙ БИСЛОЙ А РАСТВОРЕННОЕ ВЕЩЕСТВО В КАНАЛЕ С БЕЛОК Д АТФ Е ПОТОК F



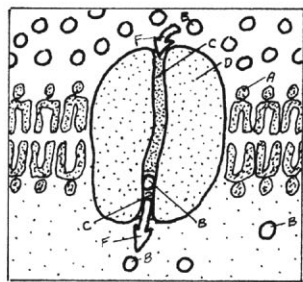
Растворенные вещества могут двигаться пассивно (куда велят градиент концентраций) сквозь мембраны, но только если мембрана проницаема для них. Некоторые вещества, например, стероиды, сами по себе жирорастворимы (1). Они буквально растворяются в мембране и легко проходят на другую сторону. Но большинство растворенных веществ на это не способны; поэтому они нуждаются в особых транспортных белках, иначе им не преодолеть мембрану (2). Мелкие растворенные частицы вроде Na^+ пропускаются каналами. Крупные молекулы, например, глюкоза, проникают в клетку путем облегченной диффузии (3). Они присоединяются к белку-переносчику,

который ведет себя как "лодочник", но на самом деле он не перевозит с одного берега на другой, а попеременно подставляет разным сторонам мембраны свой участок связывания. Благодаря этому явлению растворенное вещество, подчиняясь закону концентраций, легко перемещается через мембрану. Движение это будет происходить до тех пор, пока по обе стороны мембраны концентрация не выровняется. Правда, на самом деле движение через мембрану в обе стороны не прекращается никогда; просто достигается динамическое равновесие – сколько вошло, ровно столько и вышло, и это справедливо для обеих сторон мембраны.

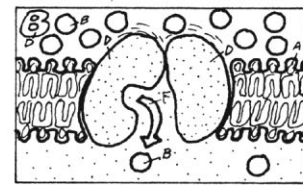
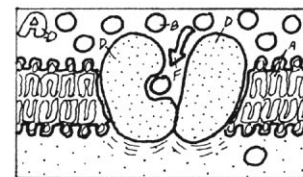
ПАССИВНЫЙ ТРАНСПОРТ (ПО ГРАДИЕНТУ)



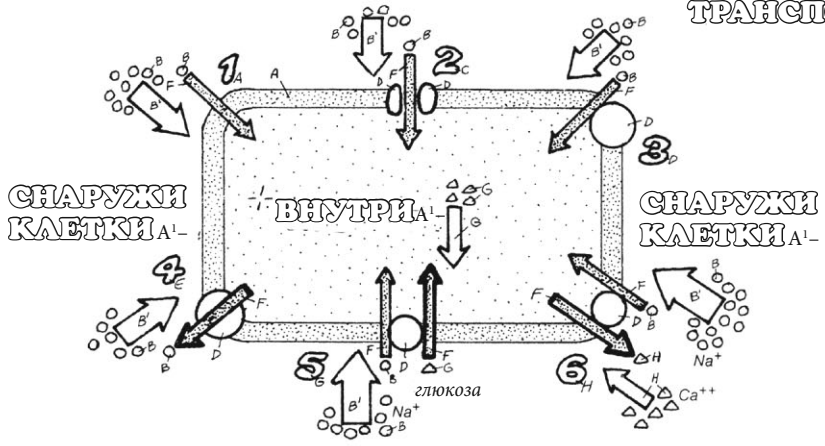
1. РАСТВОРИМЫЕ А В ЛИПИДАХ А



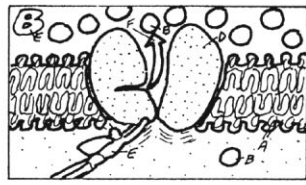
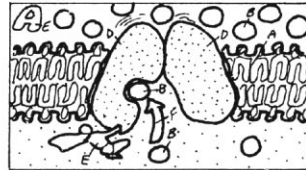
2. БЕЛОК Д КАНАЛ С



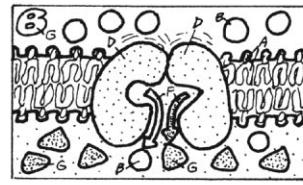
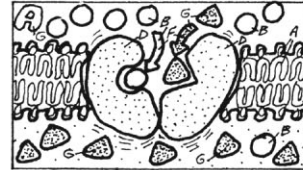
3. ОБЛЕГЧЕННЫЙ Д ТРАНСПОРТ D



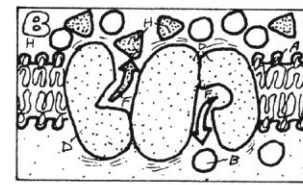
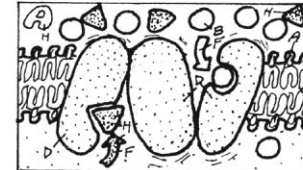
4. АКТИВНЫЙ Е ТРАНСПОРТ D



5. КО-Г ТРАНСПОРТ D



6. КОНТР-Г ТРАНСПОРТ D



АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ (ПРОТИВ ГРАДИЕНТА)

Белки также могут обеспечивать движение не туда, куда велят силы неживой природы, а куда нужно клетке (часто – против градиента концентраций). Первично активный транспорт, как предполагают, отличается от облегченной диффузии только тем, что у белка-переносчика присоединяющие концы не одинаковы по разные стороны мембраны. Бывает так, что растворенное вещество пропускается, а назад – никак. Энергия, требуемая для изменения свойства участка связывания белка-переносчика, добывается путем расщепления АТФ (4). Также

можно перемещать растворенные вещества методами ко- и контртранспорта. При этом всегда используется пассивный транспорт одного вещества для перемещения другого. Но при симпорте одно вещество (треугольник) катается на перевозчике другого, что в это время движется по градиенту; так треугольник может проникнуть в область более высокой концентрации (5). А при антипорте все аналогично, только уже два растворенных вещества движутся в противоположных направлениях (6).

Na^+ - K^+ насос является системой активного транспорта, все время качающей Na^+ из клетки и K^+ в клетку. Обычно три Na^+ обмениваются на два K^+ . Этот насос найден в плазматических мембранах всех клеток тела, и это – один из основных потребляющих энергию клеточных процессов. Такой насос может потреблять более трети энергии, расходуемой организмом в состоянии покоя. Какие функции насос выполняет, чтобы вкладывать такие огромные энергетические инвестиции?

ФУНКЦИИ НАСОСА

Осмотическая стабильность. Белки и много других меньших внутриклеточных веществ формируют осмотическое давление, уравновешивающееся внеклеточными растворенными веществами, среди которых Na^+ и Cl^- находятся в наибольшем количестве. Но и Na^+ , и Cl^- по градиенту стремятся попасть в клетку. Если бы ничто не вмешивалось, то эта утечка создавала бы непрерывный осмотический градиент, увлекая воду в клетку, которая раздулась бы и разорвалась. В растительных клетках это предотвращено жесткой клеточной стенкой. Животные клетки более гибки и мобильны; у них нет оболочки из клетчатки. Вместо этого животные клетки имеют Na^+ - K^+ насос, выкачивающий Na^+ , чтобы внутриклеточная концентрация растворенного вещества сохранялась достаточно низкой для того, чтобы вода не поступала в клетку и та не раздулась бы. (Некоторое количество Cl^- следует, чтобы поддерживать электрическую нейтральность.) Устойчивый низкий уровень внутреннего Na^+ сохраняется потому, что он откачивается с такой же скоростью, с какой проникает в клетку. Если Na^+ - K^+ насос заблокирован, происходит быстрое набухание и, в конечном счете, разрыв животных клеток.

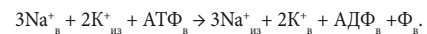
Биоэлектричество. K^+ градиент, поддерживаемый насосом, является главным определяющим фактором разницы потенциалов на мембране (отрицательный заряд – внутри). В большинстве клеток потенциал формируется прежде всего потому, что утечки из клеток K^+ (выполняющего функции положительных зарядов) происходят намного быстрее, чем другие ионы просачиваются в любом направлении. Насос также способствует формированию этого напряжения, потому что качает в клетку три Na^+ на каждые два K^+ , поставив один чистый положительный заряд внешней стороне на каждый цикл работы насоса.

Вторично активный транспорт (разворот 9). Na^+ градиент, сгенерированный насосом, используется, чтобы обеспечивать транспорт других растворенных веществ. Транспортировка глюкозы и аминокислот клетками кишечника и почек является хорошими примерами симпорта. В этих клетках растворенное вещество (глюкоза или аминокислота) входит в клетку или оставляет ее только в сопровождении Na^+ . Вне клетки (высокая концентрация Na^+) растворенное вещество легко находит себе в партнеры Na^+ ; внутри же это трудно, потому что концентрация Na^+ мала и поддерживается насосом. Результат: больше растворенного вещества входит, чем выходит, даже когда концентрация растворенного вещества выше внутри, чем снаружи. Антипорт иллюстрируется обменом Na^+ и Ca^{++} в сердце. В этом случае энергия Na^+ , перемещающегося по своему градиенту, сообщает энергию выходящему Ca^{++} .

Метаболизм. Насос создает внутриклеточную среду, которая богата K^+ и бедна Na^+ . Эти условия оптимальны для множества клеточных процессов, включая те, что вовлечены в синтез белка и в активацию некоторых ферментов.

СВОЙСТВА НАСОСА

Na^+ - K^+ насос перемещает Na^+ из клетки и K^+ – в клетку. Концентрация Na^+ во внеклеточной жидкости более, чем в десять раз превосходит его концентрацию внутри клетки. Обратное верно для K^+ . В результате утечки Na^+ в клетку возможны, как и просачивание K^+ наружу. Тем не менее, устойчивый уровень этих двух ионов достигается, потому что с такой же скоростью, с какой они протекают в клетку (или выходят из нее), они выкачиваются (или закачиваются); они находятся в устойчивом состоянии. При нормальных условиях оба иона закачиваются против градиента концентрации, а энергия для этого активного транспорта получается расщеплением АТФ. Этот последний факт легко продемонстрирован в изолированных клетках, энергетический метаболизм которых был искусственно инактивирован. Эти клетки активно не качают Na^+ или K^+ , если АТФ не вводится извне; другие субстраты не будут работать. Детальное изучение показывает, что в результате расщепления одной молекулы АТФ три Na^+ выкачиваются, а два K^+ закачиваются:



Учитывая эту схему, мы можем думать о насосе не только как о качающей ионы машине, но также и как о машине, расщепляющей АТФ. Т.е. он ведет себя как фермент, отщепляющий макроэргическую связь от АТФ; поэтому мы называем его АТФ-азой. Далее реакция, записанная выше, не идет, если оба, Na^+ и K^+ , не присутствуют; поэтому мы называем его Na^+ - K^+ АТФ-азой.

Насос, как выясняется, работает следующим образом. Три иона Na^+ , выкачиваемые из клетки, взаимодействуют с местами связывания на внутренней поверхности насоса, имеющими большее сродство к Na^+ по сравнению с K^+ . Это вызывает расщепление АТФ до АДФ, в результате чего макроэргический фосфат передается белку насоса (т.е. насос фосфорилируется). Затем насос меняет конформацию (структуру); связанный Na^+ теперь выныривает наружу, и связующие участки оказываются измененными. Они больше не имеют преимущественного сродства к Na^+ по сравнению с K^+ , а как раз наоборот. Соответственно, они освобождают три Na^+ и присоединяют вместо этого два K^+ . Связывание K^+ вызывает дефосфорилирование насоса; белки возвращаются к своей исходной конформации с участками связывания опять на внутренней стороне мембраны и теряют сродство к K^+ , потому что они вернулись к исходной конформации, отдающей предпочтение связыванию Na^+ . Цикл повторяется до 100 раз в секунду при оптимальных условиях работы насоса.

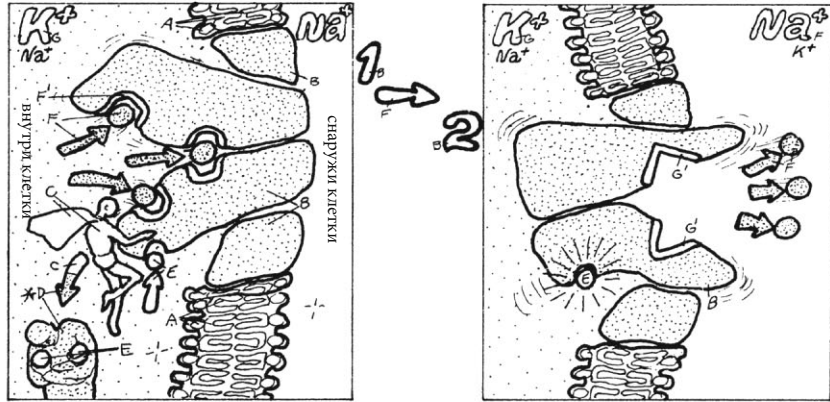
ДРУГИЕ ИОННЫЕ НАСОСЫ, ИСПОЛЬЗУЮЩИЕ ЭНЕРГИЮ АТФ

Есть и несколько других ионных насосов, которые работают как АТФ-азы с характеристиками, похожими на Na^+ - K^+ помпы. Например, Ca^{++} АТФаза, присутствующая во всех плазмалеммах и даже кое-где в эндоплазматической сети; ее функции заключаются в поддержании уровня внутриклеточного Ca^{++} на крайне низком уровне. Также есть H^+ АТФаза (протонная помпа), которая поддерживает кислотность содержимого лизосом и эндодцитозных вакуолей, а также H^+ - K^+ -АТФаза, регулирующая кислотность в желудке и почках.

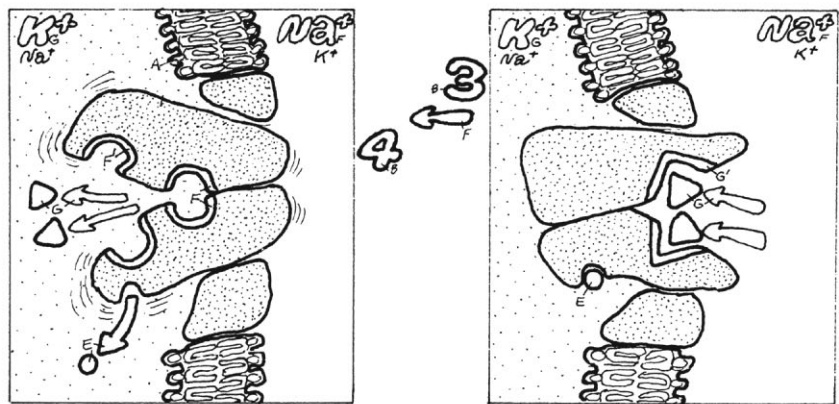
ЗАДАНИЯ: С – красным, а F и G – темными.

1. Один за другим, по часовой стрелке, раскрасьте все блоки. И только потом переходите к центральной диаграмме.
2. Закрасьте три функции насоса, начиная с осмотической стабильности.

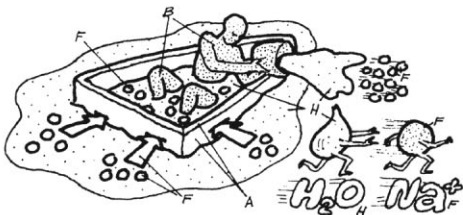
КЛЕТОЧНАЯ МЕМБРАНА
БИСЛОЙ
НАТРИЕВЫЙ НАСОС
АТФ_c/АДФ^D
ФОСФАТ^E
НАТРИЙ (Na⁺)^F
СВЯЗЫВАЮЩИЙ
ДОМЕН^F
КАЛИЙ^G
СВЯЗЫВАЮЩИЙ
ДОМЕН^G



Na⁺-K⁺ насос переносит Na⁺ наружу и K⁺ внутрь клетки. При этом то и другое перемещается против градиента концентрации: при этом расходуется АТФ, значит, затрачивается энергия. Посмотрев на рисунок в верхнем левом углу, мы увидим одно состояние насоса. Он состоит из двух белковых субъединиц. Три иона Na⁺ приходят изнутри клетки и присоединяются к внутренней стороне насоса. Одновременно с этим АТФ расщепляется до АДФ; в этот момент макроэргическая связь рвется, и фосфат переходит на белок насоса (насос фосфорилируется). Затем насос меняет конформацию (трансформируется): присоединенный Na⁺ теперь смотрит наружу, так участки связывания диаметрально меняются. Три Na⁺ высвобождаются, а на их место тутчас становятся два K⁺. Присоединенный K⁺ отвечает за дефосфорилирование: белки возвращаются в привычную конформацию, участок связывания вновь смотрит внутрь, высвобождая K⁺, а Na⁺ уже только и ждет, чтобы присоединиться. В общем-то этот насос – лишь разрушитель АТФ, просто реакция требует присутствия Na⁺ и K⁺, отсюда название Na⁺-K⁺ АТФаза. Результирующее уравнение: $3Na^+_{из} + 2K^+_{из} + АТФ_{в} \rightarrow 3Na^+_{на} + 2K^+_{на} + АДФ_{в} + P_{в}$



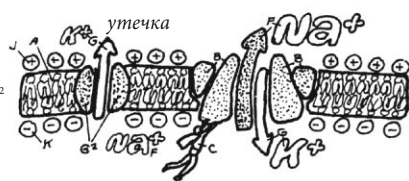
ФУНКЦИИ НАТРИЕВОГО НАСОСА
ОСМОТИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ



Осмотическое давление, создаваемое растворенными веществами, удерживаемыми клеткой (например, речь идет о белках), затягивает воду в клетку. Na⁺-K⁺ насос уравновешен, когда Na⁺ выкачивается наружу, поскольку только тогда внутриклеточная концентрация поддерживается на достаточном для спасения клетки от перенасыщения водой уровне. Жизненно важно поддерживать концентрацию Na⁺ внутри клетки на низком уровне, поскольку иначе поступающая вода раздует и разорвет клетку.

БИОЭЛЕКТРИЧЕСТВО

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД
K⁺ КАНАЛ
ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД



ОБЕСПЕЧЕНИЕ ГРАДИЕНТА ДЛЯ КОТРАНСПОРТА

Градиент Na⁺, возникающий за счет работы насоса, используется для управления транспортом прочих растворенных веществ (например, в клетках кишечника глюкоза входит в клетку и выходит из нее, только попутно с Na⁺). Снаружи клетки (много Na⁺) она легко найдет себе Na⁺; внутри же – едва ли, ведь Na⁺ выкачивается насосом наружу. В результате: больше глюкозы входит, чем выходит, лишь когда глюкозы значительно больше в крови, чем в кишечном содержимом.



ПЕРЕНОСИК ГЛЮКОЗЫ

Градиент K⁺, создаваемый насосом, обеспечивает разность потенциалов (изнутри клетка заряжена отрицательно) сторон мембраны, поскольку K⁺ вытекает из клетки (и уносит положительные заряды), а Na⁺ затекает внутрь гораздо медленнее. Насос вносит вклад в создание этой разницы потенциалов, поскольку выкачивает три Na⁺, а закачивает лишь два K⁺ (см. на следующем развороте).

Развороты 8 и 9 посвящены градиентам концентрации как движущей силе мембранного транспорта. Когда в этом процессе участвуют заряженные частицы (ионы), *электрические движущие силы* становятся столь же эффективными. Эти силы проявляются как разности потенциалов (градиенты напряжения) клеточных мембран. Силы являются результатом разделения *положительного и отрицательного заряда* по разные стороны мембраны. Внутренняя поверхность клеточной мембраны имеет немного более отрицательный заряд, а внешняя поверхность – более положительный заряд. Это создает электрическую силу (разность потенциалов), которая может достигать 0,1 В (100 мВ), привлекая положительные заряды внутрь, а отрицательные – наружу. Эту разность потенциалов называют *мембранным потенциалом*, и она всегда выражается как напряжение на внутренней поверхности мембраны клетки минус напряжение на наружной поверхности. Поскольку внутренняя часть мембраны обычно заряжена отрицательно (а внешняя сторона – положительно), нормальный мембранный потенциал будет отрицателен. Он колеблется от –10 мВ в эритроцитах до приблизительно –90 мВ в сердце и скелетной мускулатуре. Величина этих сил может оцениваться, если мы поймем, что, когда K^+ является в десять раз более концентрированным на одной стороне мембраны, его перемещение на сторону с меньшей концентрацией может быть полностью остановлено противостоящим ему мембранным потенциалом в 60 мВ.

Мембранные потенциалы измеряются путем установки электрического контакта между сторонами мембраны и электрода (должным образом уменьшенный металлический провод). Когда эти электроды будут связаны через измерительный прибор, электроны будут течь через провод от отрицательной к положительной стороне. В принципе величина такого потока, обнаруженного прибором, пропорциональна разности потенциалов. На практике измерение может не быть столь прямым, поскольку специальные меры предосторожности должны быть приняты, чтобы гарантировать, что утечка заряда через электроды является столь небольшой, что это не искажает истинного мембранного потенциала клетки.

РАВНОВЕСНЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ ОТРАЖАЮТ ГРАДИЕНТЫ КОНЦЕНТРАЦИЙ

Как возникает разделение заряда, формирующее мембранные потенциалы? Для простоты считайте непроницаемой мембрану, показанную в блоке А средней диаграммы. КСл имеет большую концентрацию слева, чем справа. Поскольку обе стороны электрически нейтральны ($[K^+] = [Cl^-]$ на каждой стороне), прибор не показывает разности потенциалов между этими двумя сторонами. В блоке В в мембрану встроены K^+ каналы, позволяя проходить K^+ , но не Cl^- . K^+ начинает перемещаться вправо, создавая положительный заряд справа и оставляя отрицательный заряд слева; градиент напряжения создается на мембране, проницаемой для K^+ в противоположном направлении (слева направо). Каждый раз при прохождении K^+ разделение зарядов становится все больше, так что антагонистическая диффузия напряжения становится выше. Наконец (фактически спустя очень короткое время) напряжение оказывается просто-напросто в состоянии уравнивать градиент концентрации и беспрепятственное движение K^+ прекращается (блок С). В этой точке система находится в равновесии; *градиент напряжения*, требуемый, чтобы остановить перемещение иона K^+ , называют *равновесным потенциалом для K^+* . Чем больше градиент концентрации, тем выше равновесный потенциал. Формирование равновесного потенциала, отличного от нуля, зависело от факта, что мембрана непроницаема для Cl^- . Если

бы и K^+ , и Cl^- проникали через мембрану, то произошло бы выравнивание концентраций этих ионов по обе стороны мембраны и равновесные потенциалы не сформировались.

РЕЗУЛЬТИРУЮЩИЙ ЗАРЯД ВСЕГДА БЛИЗОК К МЕМБРАННОМУ ПОТЕНЦИАЛУ

Обратите внимание, что в блоке С избыточные ионы, формирующие заряд мембраны, находятся близко к ее поверхности; избыточные положительные и отрицательные ионы притягивают друг друга. Эти избыточные ионы ограничены очень тонким слоем, смежным с мембраной, и их значения являются очень маленькими по сравнению с количеством ионов в остальном окружающем растворе. Тем не менее они формируют значительные электрические силы. *В пределах массы раствора (далеко от мембраны) число положительных и отрицательных зарядов одинаково.*

Вместо того чтобы использовать K^+ каналы, мы бы могли использовать Cl^- каналы. Наш анализ был бы таким же, только теперь перемещаемый ион заряжен отрицательно; положительные ионы остаются слева, и правая сторона становится заряженной отрицательно. Равновесие достигается, когда мембранный потенциал имеет ту же величину, как прежде, но ориентирован в противоположном направлении (отрицателен справа). В этом случае равновесный потенциал для Cl^- по модулю равен равновесному потенциалу K^+ , но имеет противоположный знак. При контакте с более сложными смесями ионов их градиенты концентрации более независимы, и каждый ион имеет свой равновесный потенциал.

ПОТЕНЦИАЛЫ МЕМБРАН КЛЕТОК: ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ

Подобные эффекты имеют место в клеточных мембранах, но теперь мы имеем дело с большим числом ионов, и система *не приходит к равновесию*. Na^+K^+ насос поддерживает градиент K^+ : высокий K^+ во внутренней среде, низкий – во внешней. (Насос также поддерживает противоположно направленный градиент Na^+ , но это не столь важно, потому что существует намного больше работающих K^+ каналов, чем Na^+ каналов.) K^+ в покое выходит через K^+ каналы, чтобы уравновесить мембранный потенциал с отрицательной внутренней частью. Величина мембранного потенциала не совсем равна K^+ равновесному потенциалу по двум причинам: (1) другие ионы, помимо K^+ (например, Na^+ и Cl^-) также могут проходить через каналы мембраны, и (2) Na^+K^+ насос также может внести дополнительный вклад путем перекачки заряда. Вспомните, что при каждом цикле насоса три Na^+ покидают клетку, но только два K^+ входят в нее; это приводит к движению одного положительного заряда. Таким образом, насос не только играет косвенную роль путем подготовки оригинального градиента концентрации K^+ , так чтобы тот мог проникать через K^+ каналы, но также качает положительный заряд. Этот последний (прямой) вклад изменяется в зависимости от обстоятельств, но в целом является сравнительно небольшим.

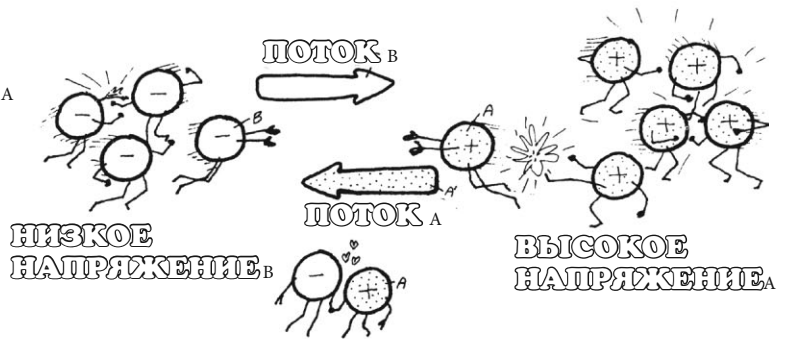
Концентрации Na^+ и K^+ являются довольно постоянными, но они не находятся в равновесии. Они стремятся к значениям устойчивого состояния, потому что с такой скоростью, как они притекают внутрь (или выходят наружу), они и выходят в результате работы насоса (или, наоборот, входят). Если насос заблокирован, концентрации Na^+ и K^+ изменятся, постепенно приходя к равновесию, и мембранный потенциал уменьшится. Итоговое равновесие в таком случае будет определяться прежде всего отрицательно заряженными ионами в клетке (например, белковыми анионами), которые не могут проникнуть через мембрану. Они представлены как А- на большой диаграмме.

ЗАДАНИЯ: А и В должны остаться светлыми.

1. Начните с верхнего блока.
2. Раскройте стадии формирования мембранного потенциала. Под каждой стадией должен быть символ градиента.
3. Крупный блок в нижнем правом углу должен проиллюстрировать мембранные потенциалы клеток.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ СИЛЫ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД A ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД B

Некоторые атомы или молекулы несут чистый электрический заряд - [+] или (-). Их называют ионами. [+] заряженные ионы отталкивают друг друга; (-) ионы также отталкивают друг друга, но [+] ионы притягивают (-), и наоборот. Напряжения высоки вокруг [+] ионов и низки - вокруг (-) ионов. [+] ионы текут от области высокого напряжения к низкому. (-) ионы перемещаются в противоположном направлении.

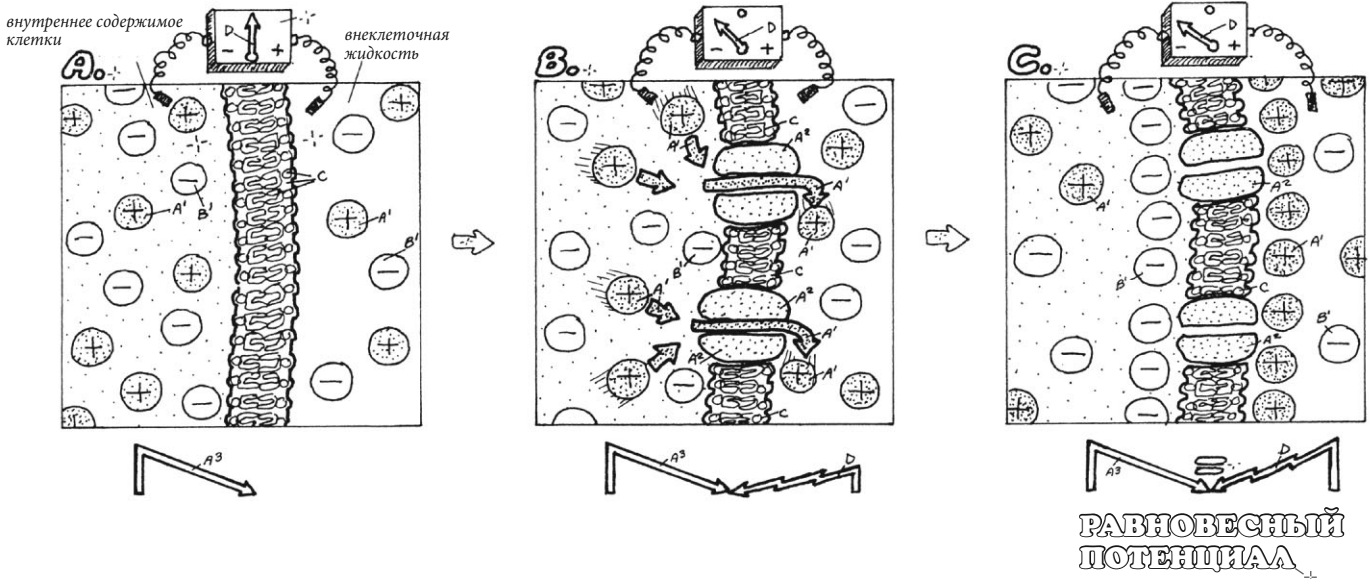


МЕМБРАНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕМБРАНЫЙ БИСЛОЙ ИОН КАЛИЯ (K⁺) K⁺ КАНАЛЬНЫЙ БЕЛОК ГРАДИЕНТ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИОН ХЛОРА (Cl⁻) ГРАДИЕНТ НАПРЯЖЕНИЯ

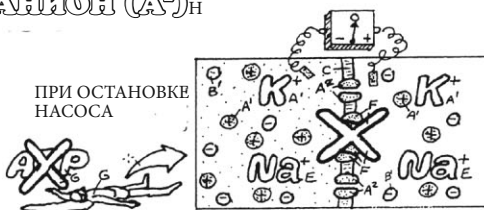
A. Непроницаемая мембрана отделяет два раствора K⁺, Cl⁻. В левом отсеке концентрация раствора выше, чем в правой. Ничего не происходит, потому что ионы не могут проникнуть сквозь мембрану.

B. Теперь в действие водятся K⁺ каналы: K⁺ может пройти, а Cl⁻ не может. K⁺ начинает перемещаться вправо, приращивая [+] заряд справа и оставляя (-) заряд слева. Градиент напряжения создается на мембрану, проницаемую для K⁺ (слева направо).

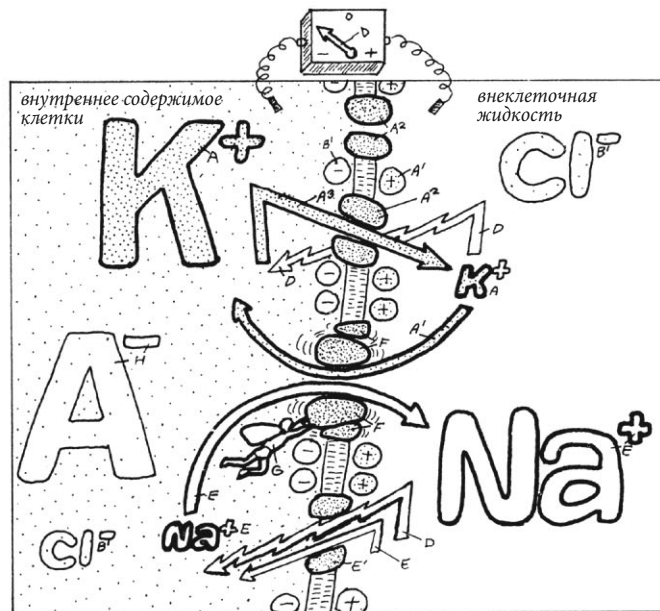
C. По мере того как K⁺ перемещается, градиент напряжения растет, пока он просто-напросто не уравновешивает градиент концентрации. В этот момент беспрепятственное движение K⁺ прекращается; система находится в равновесии. Градиент напряжения, требующийся, чтобы остановить распространение любого иона, называют его равновесным потенциалом.



ЖИВАЯ КЛЕТКА ИОН НАТРИЯ (Na⁺) Na⁺ КАНАЛ НАТРИЙ-КАЛИЕВЫЙ НАСОС АТФаза: АТФ → АДФ АНИОН (A⁻)_n



Подобные события происходят на клеточной мембране. Na⁺-K⁺ насос поддерживает устойчивое состояние Na⁺ высоким градиентом K⁺ на внутренней части, а низким - снаружи. Небольшие количества K⁺, для которого мембрана в покое наиболее проницаема, перемещаются через K⁺ каналы, в результате чего устанавливается отрицательный мембранный потенциал с внутренней стороны и положительный - снаружи. Величина мембранного потенциала не совсем равна K⁺ равновесному потенциалу, потому что другие ионы (например, Na⁺ и Cl⁻) также могут проникнуть через мембрану и потому что Na⁺-K⁺ насос может также транспортировать чистый заряд. Когда насос выключается, ионы уравновешиваются, и мембранный потенциал уменьшается до значений, определяемых градиентом Cl⁻.



Клетки нашего тела не существуют изолированно. Они общаются путем высвобождения сигнальных молекул (например, гормонов и нейромедиаторов), чтобы управлять жизненными процессами, включая метаболизм, движение, секрецию и рост. Несмотря на то, что эти действия сложны, детальное изучение важно, потому что определенные точки являются стратегическими целями патологических токсинов, а также терапевтическими мишенями лекарственных средств.

Сигнальные молекулы инициируют свои действия путем связывания с белками, названными рецепторами. Несмотря на то, что некоторые важные сигнальные молекулы (например, стероиды, гормоны щитовидной железы) являются жирорастворимыми и действуют внутри клетки, большинство сигнальных молекул не такие. Мембрана для них непроницаема, а их действие ограничивается реакцией с рецепторами на клеточной мембране. Как может реакция на поверхности клетки влиять на всю клетку в целом? И как небольшие количества сигнальных молекул могут стать причиной бурной реакции, затрагивающей огромное количество молекул?

СИГНАЛ ВКЛЮЧЕНИЯ

Решение этих проблем проиллюстрировано в первом пункте, в котором рецептор находится в мембране. Проследим за важным примером, когда рецептор связан с мембранным белком, который, в свою очередь, опосредует производство внутриклеточного вторичного "посредника" (мессенджера) – циклического АМФ. Мы выделяем девять стандартных реакций:

- 1. Первичный посредник.** Сигнальная молекула (часто называемая первичным мессенджером) связывается с внешней поверхностью белка-рецептора. Этот длинный белок имеет семь трансмембранных фрагментов.
- 2. Изменение структуры рецептора.** Обязательно происходит конформационное изменение рецептора (т.е. тонкие изменения в трехмерной структуре белка). Конформационные сдвиги распространяются в отдаленные части белка, где они приводят к активации фрагмента рецептора, обращенного в цитоплазму. Таким образом, внешний сигнал передается на внутреннюю поверхность мембраны.
- 3. G белок.** Активированный рецептор может связать и активировать другой мембранный белок G-белок, который имеет связывающий участок для ГТФ/ГДФ, являющихся аналогами АТФ и АДФ (см. разворот). В покое белок связан с ГДФ, но когда активированный рецептор и G-белок образуют комплекс, ГДФ обменивается на ГТФ. Это позволяет G-белку отделиться от рецептора и диссоциировать на две активированные части. Одна часть, так называемая альфа, состоит из единственной субъединицы, содержащей связанный ГТФ. Другая, состоящая из двух субъединиц, названа бета-гамма. Обе части могут перемещаться вдоль мембранной поверхности, и фрагменты или альфа, или бета-гамма активируют другие мембранные белки, названные исполнительными элементами. Это предоставляет активированному рецептору свободу выбора, активировать ли дополнительные белки. Одна сигнальная молекула может привести к активации нескольких белков. Эффект начинает умножаться; это первая стадия усиления.
- 4. Эффектор.** В этом случае эффектор является ферментом, аденилатциклазой. Каждый фермент, активированный G-белком, катализирует образование множества внутриклеточных молекул цикло-АМФ (циклического аденозинмонофосфата), которые будут продолжать нести сигнал и действовать как вторичные посредники. В то же время другой внутриклеточный фермент, фосфодиэстераза цАМФ, постоянно преобразует циклический АМФ в АТФ. Сумма нетто циклического АМФ зависит от баланса между темпами его образования и трансформации. Произ-

водство циклического АМФ является следующей стадией усиления; один эффектор катализирует образование множества циклических АМФ.

5. Вторичный посредник. Вторичные посредники (напр., циклический АМФ) несут сигнал в цитоплазму, где они могут распространиться в любое место и активировать свои мишени. Сигнал больше не ограничивается клеточной мембраной.

6. Протеинкиназа. Циклический АМФ действует путем связывания и активации фермента, названного протеинкиназой А, который катализирует фосфорилирование (добавление групп фосфата) других ферментов или целевых белков. Добавления электрически заряженной фосфатной группы достаточно, чтобы изменить активность мишени путем изменения ее конформации – т.е. путем "изгиба" белка в его активную форму или вывода из нее. Таким образом, фосфорилирование может действовать как "молекулярный выключатель" превращения белка или в одну сторону, или в другую. Другие ферменты, так называемые, фосфатазы, имеют противоположный эффект; они дефосфорилируют, выключая белок (или включая его), превращая белок либо в активный, либо в покоящийся.

7. Белок конечной мишени. Конечная мишень является функциональным белком клетки, вызывающим определенную реакцию (например, секрецию, клеточное деление).

СИГНАЛ ВЫКЛЮЧЕНИЯ

Как большинство компонентов организма, каждый член сигнальной цепи находится в постоянном состоянии возобновления; существуют механизмы его удаления, а также производства. В случае целевых белков, активированных фосфорилированием, протеинкиназа, ответственная за активацию, обычно сопровождается дополнительным ферментом, фосфатазой, удаляющим фосфат и выключающим активацию. Статус каждого активированного члена каскада в какое-то конкретное время отражает баланс между скоростями продукции и темпами удаления. Удаление первичного посредника срывает этот паритет. Если первый шаг не производится, эффективность второго шага сходится к нулю, что, в свою очередь, прекращает производство веществ для третьего шага, и т.д.

8. G-белок работает как ГТФаза. G-белок имеет механизм самодеактивации. Отделенная альфа-часть белка служит сама себе фосфатазой и катализирует гидролиз связанного ГТФ в ГДФ в течение каких-то секунд. Это позволяет альфа-субъединице воссоединиться с бета-гамма субъединицей, чтобы сформировать исходный деактивированный комплекс.

9. Прекращение сигнала. Если поставка сигнальных молекул снижается, их локальная концентрация сходится к нулю, и они отделяются от рецептора.

ПРИМЕРЫ ЭФФЕКТОВ ЦИКЛИЧЕСКОГО АМФ

Система G-белка/циклического АМФ может оказывать разнообразные влияния в зависимости от ткани. В скелетной мышце и печени система используется адреналином для запуска распада гликогена до глюкозы; в сердце это увеличивает частоту и силу сокращений; в жировых клетках это вызывает распад жиров для получения энергии.

Вся серьезность выключения этого сигнального пути может быть проиллюстрирована такой болезнью, как холера. Холерный токсин, производимый кишечными бактериями, катализирует химическую трансформацию альфа-субъединицы, поддерживая ее в постоянно активированном состоянии. Эта активированная субъединица стимулирует непрерывную секрецию Cl^- , Na^+ и воды в полость кишечника, вызывая тяжелую водянистую диарею (до 20 литров в день). Заканчивается болезнь обезвоживанием, которое может быть смертельным, если не лечится.

ЗАДАНИЯ: С и F остаются светлыми.

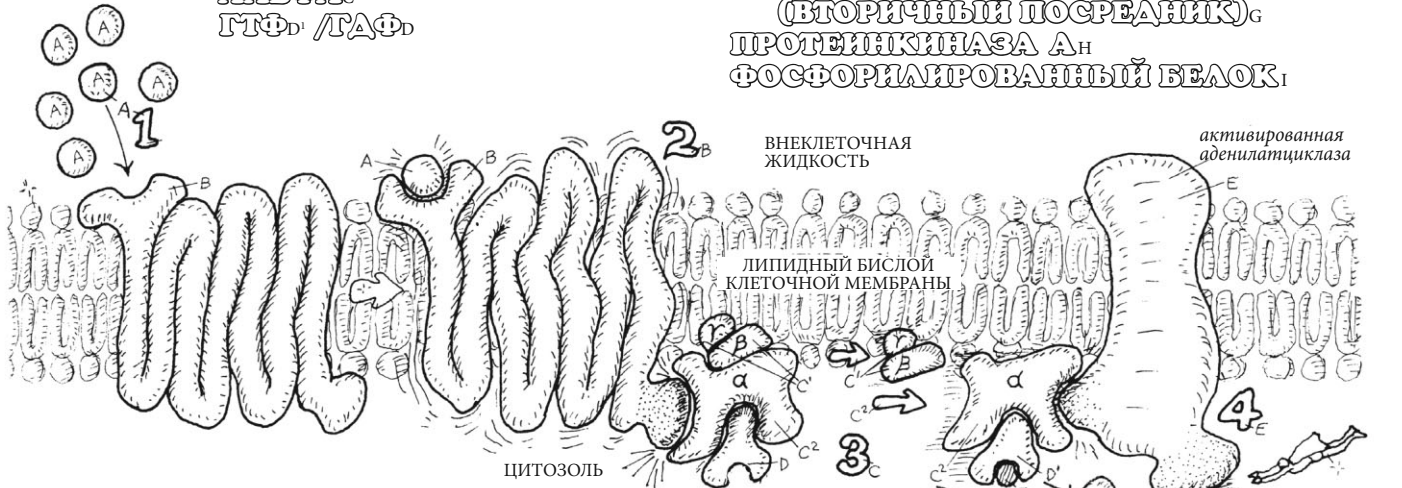
1. Раскройте стадии 1–9, включая номер каждой стадии.
2. Раскройте все химические структуры внизу слева.

ВКЛЮЧЕНИЕ СИГНАЛА

СИГНАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА (ПЕРВИЧНЫЙ ПОСРЕДНИК) А
РЕЦЕПТОРНЫЙ БЕЛОК:

С-БЕЛОК:
БЕТА-ГАММА:
АЛЬФА:
ГДФ / ГАДФ

ЭФФЕКТОРНЫЙ БЕЛОК:
ФОСФАТ:
ЦИКЛИЧЕСКИЙ АМФ
(ВТОРИЧНЫЙ ПОСРЕДНИК):
ПРОТЕИКИНАЗА А_n
ФОСФОРИЛИРОВАННЫЙ БЕЛОК₁

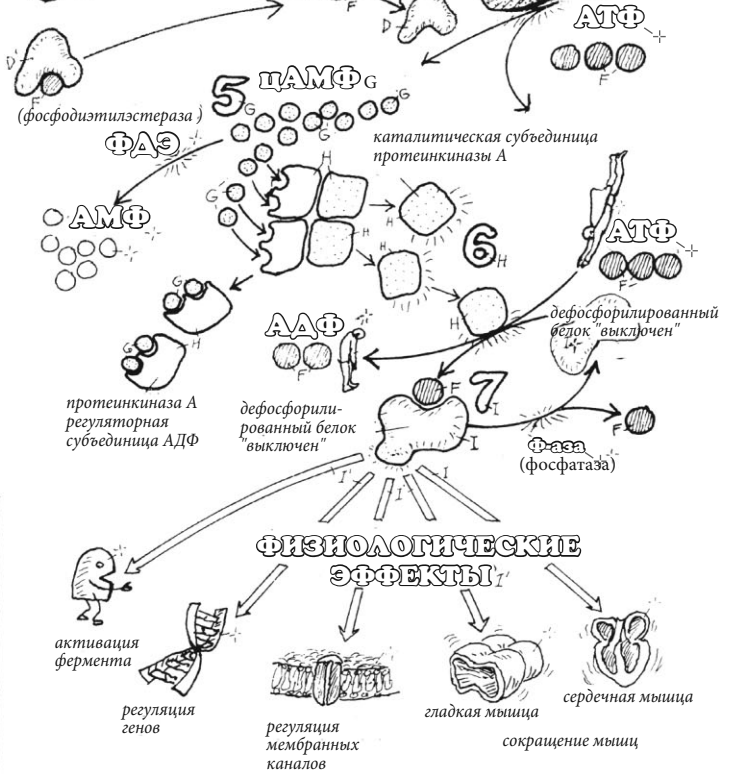


ВКЛЮЧЕНИЕ СИГНАЛА

(1) Первичный посредник – сигнальная молекула, которая связывается с внешней поверхностью белка-рецептора, составленного из сегментов, 7 раз проходящих через мембрану. (2) Структура рецептора – связь является причиной конформационного изменения в рецепторе, активируя его цитоплазматическую поверхность. (3) G-белок – активированный рецептор активирует G-белок, обменивающий ГДФ на ГТФ, позволяя G-белку отделиться от рецептора и диссоциировать на две активированных части: альфа и бета-гамма. (4) Эффектор – G-белок активирует белок-эффектор (аденилатциклазу), катализирующую образование из АТФ множества внутриклеточных молекул циклического АМФ. (5) Циклический АМФ (вторичный посредник) – Циклический АМФ несет сигнал в цитоплазму, где он может распространиться в любое место. (6) Протеинкиназа А – Циклический АМФ активирует протеинкиназу А, которая катализирует фосфорилирование других ферментов или целевых белков. Недавно активированные цели могут далее активировать члены цепочки до достижения: (7) Итоговый целевой белок – Функциональный белок в клетке вызывает определенные реакции.

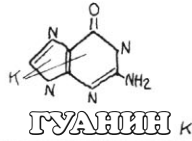
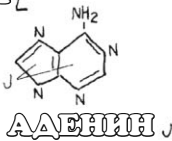
ВЫКЛЮЧЕНИЕ СИГНАЛА

Процесс сходит на нет, когда сигнальная молекула покидает рецептор (8). G-белок катализирует преобразование связанного ГТФ в ГДФ, так чтобы альфа- и бета-гамма субъединицы воссоединились (9), а аденилатциклаза больше не активировалась и не происходило дальнейшее повышение циклического АМФ.

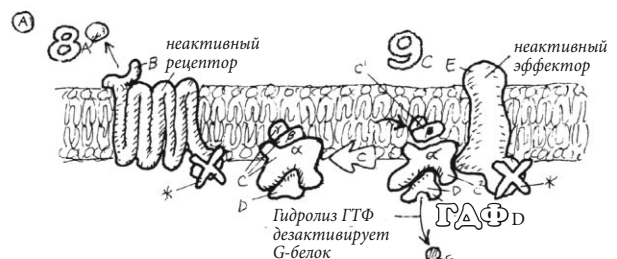


ХИМИЯ ЦИКЛИЧЕСКОГО АМФ

РИБОЗА



ВЫКЛЮЧЕНИЕ СИГНАЛА



АТФ состоит из азотсодержащего циклического соединения, аденина, связанного с тремя фосфатами через рибозу, 5-углеродный сахар. Удаление одного фосфата даст нам АДФ (не показан). Когда два фосфата удалены ферментом аденилатциклазой, АТФ становится циклическим АМФ, где оставшийся фосфат присоединен к рибозе в двух положениях (отсюда "циклический"). Фосфодиэстераза (ФДЭ) катализирует удаление одного положения, создавая ациклический АТФ. Подобные химические структуры и реакции происходят с ГТФ, ГДФ, циклическим ГМФ, ГФМ, где аденин заменяется гуанином.

КАЛЬЦИЙ – ВАЖНЫЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ СИГНАЛЬНЫЙ ИОН

Ионы кальция действуют так, что вызывают реакции, среди которых секреция, сокращение и ферментативная активность. Чтобы работать, Са⁺⁺ должен быть доставлен к месту действия, чтобы активировать реакцию, и удален – чтобы ее остановить. В отличие от контролеров сигнала, таких как циклический АМФ, эти процессы не происходят посредством простого химического производства и деструкции Са⁺⁺. В данном случае происходит активация и высвобождение Са⁺⁺ из депо, что включает процесс, или закачивание Са⁺⁺ назад, в депо или выкачивание его из клетки, чтобы остановить процесс. Чтобы быть эффективными в своей работе, клетки в покое должны поддерживать очень низкую внутриклеточную концентрацию Са⁺⁺, порядка 0,1 мкМ или меньше. Таким образом, только небольшие количества Са⁺⁺ должны будут перемещаться, чтобы достичь значительных изменений концентрации (скажем, чтобы увеличить локальную концентрацию от 10 до 1 мкМ). Разворот показывает два хорошо известных механизма, используемых клеткой, чтобы поддержать этот низкий уровень внутриклеточной концентрации Са⁺⁺. Существует управляемый АТФ Са⁺⁺ насос, качающий Са⁺⁺ против градиента из клетки во внеклеточные пространства и из цитозоля в эндоплазматическую сеть (саркоплазматическую – в мышце). Второй механизм использует Na-Ca обменник (антипорт; смотрите разворот 9) в плазматической мембране, переносящий 3 Na⁺ в клетку на каждый Са⁺⁺. И снова Са⁺⁺ оказывается выкачан из клетки против градиента, но на этот раз энергия для перекачки получается от Na⁺, перемещающегося по градиенту. 3 Na⁺ / Са⁺⁺ отношение обеспечивает передачу 3+ внутрь и 2+ наружу = в итоге – один положительного заряда проникает внутрь на каждый цикл. Эта передача заряда, вызванная отрицательным внутренним мембранным потенциалом, способствует мембранному транспорту.

ВКЛЮЧЕНИЕ СИГНАЛА

В некоторых клетках – например, в нервных окончаниях – Са⁺⁺ входит в цитозоль через Са⁺⁺ каналы, открытые (активированные) изменениями мембранного потенциала. Этот механизм будет обсуждаться позднее. Во многих других клетках – например, гладких мышц – высвобождение Са⁺⁺ в цитозоль из внутренних депо опосредовано системой G-белка, описанной на этом развороте.

Р₃, ДАГ И СА⁺⁺

Следуйте за числовой последовательностью в главной части разворота, иллюстрирующей образование и эффекты трех взаимосвязанных вторичных посредников: Р₃, ДАГ и Са⁺⁺. Сигнальная молекула возбуждает белок-рецептор (1), который активирует G-белок (2). Рецептор, как все, связанные с G-белком, проходит через мембрану 7 раз. Вместо того, чтобы активировать аденилатциклазу, этот белок активирует фермент фосфолипазу С (3). Этот новый фермент нападает на специальный компонент самой клеточной мембраны инозитол-фосфолипид (фосфатидилинозитолдифосфат), отделяя ее главную полярную группу, называемую Р₃ (инозитолтрифосфат), от неполярного хвоста, ДАГ (диацилглицерол), остающегося в мембране (1а). Расщепление этого специфического фосфолипидов не угрожает структурной целостности мембраны, потому что он присутствует лишь в небольших количествах.

ДАГ находится на внутренней стороне мембраны (4), где участвует в активации фосфорилирующегося фермента, протеинкиназы С (9). Р₃ является

водорастворимым и свободно распространяется по цитоплазме. Его целями является Са⁺⁺ каналы, встроенные в мембрану эндоплазматической сети (5). Р₃ открывает эти каналы и позволяет выходить ионам Са⁺⁺, накачанному Са⁺⁺ насосом внутрь эндоплазматической сети (6), выйти в цитозоль. (5) Са⁺⁺ в цитоплазме может связаться с несколькими типами Са⁺⁺-связывающих белков (например, кальмомодулином) (7) и активировать другие, которые вовлечены в дальнейшие эффекты (8). Кроме того, Са⁺⁺ связывается с протеинкиназой С и вместе с ДАГ активирует этот фермент (9).

Протеинкиназа С реализует свои эффекты аналогично протеинкиназе А, т.е. путем катализа фосфорилирования и активации других белков (10).

ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ-ДЕФОСФОРИЛИРОВАНИЕ: МОЛЕКУЛЯРНОЕ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ

Этот разворот, как и предыдущий, иллюстрирует тему, крайне важную для физиологии клетки: белками (ферменты, каналы, моторные молекулы, и т.д.) часто управляют присоединение или удаление фосфата (фосфорилирование или дефосфорилирование). Присоединение очень активного фосфата изменяет конформацию белка. В зависимости от структуры, он оказывается "согнут" в активное состояние или выведен из него – соответственно "включен" или "выключен". Так же удаление фосфата может "согнуть" белок в активное состояние или вывести его из этого состояния. Таким образом, фосфат действует как молекулярный выключатель. Источник фосфата обычно, но не всегда – АТФ. Фермент, катализирующий фосфорилирование, называют киназой. Фермент, катализирующий дефосфорилирование, называют фосфатазой.

G-БЕЛКИ – БОГАТОЕ ВИДАМИ СЕМЕЙСТВО

Термин "G-белки" относится к большой семье регуляторных молекул, связывающих ГТФ. Еще в начале 1990-х было известно более чем 20 различных альфа-субъединиц, 5 различных бета-субъединиц и 12 различных гамма-субъединиц. Теоретически их можно объединить в семейство G-белков с более чем 1000 отличающихся друг от друга альфа-бета-гамма-субъединиц. Таким образом, неудивительно, что G-белки вовлечены в огромное количество разнообразных клеточных реакций. Конкретный эффект, следующий за белковой активацией, зависит от того, какой G-белок активируется и какие в данный момент доступны эффекторы (зависит, например, от того, что это за клетка).

Одни белки активируют, другие ингибируют. Хотя наши примеры показывают G-белки, активирующие клеточные процессы, случаи, где G-белки ингибируют, не менее важны. Например, в адипоцитах (жировых клетках) гормоны адреналин и АКТГ стимулируют фермент аденилатциклазу через G-белок, в то время как и простагландин, и аденозин используют другой G-белок, чтобы ингибировать этот фермент.

Некоторые G-белки действуют непосредственно на мембранные каналы. Некоторые G-белки, регулирующие ионные каналы, не полагаются на вторичных посредников. Вместо этого, они действуют непосредственно и более быстро на сам канал. Например, этот разворот показывает, как нейромедиатор ацетилхолин, высвобожденный стимуляцией блуждающего нерва, действует на сердце. Связывание ацетилхолина рецепторами на мембранах клеток сердца активирует белок, распадающийся на обычную альфа-субъединицу и на бета-гамма-комплекс. В этом случае бета-гамма-комплексы играют активную роль путем перемещения к К⁺ каналам и открытия их без какого-либо вмешательства вторичных посредников. Это приводит к замедлению частоты сердечных сокращений (см. разворот 35).

ЗАДАНИЯ: А-Д закрашивайте теми же цветами, что на предыдущем развороте. М должен ярко выделяться.

1. Пройдите по нумерованным ступеням вверх. Закрасьте название "Физиологические эффекты", но не сами изображения.
2. Раскрасьте пять стадий внизу, обратите внимание, что здесь процесс начинается уже иная сигнальная молекула – ацетилхолин (О).

3. Обратите внимание на диаграмму фосфорилирования (внизу справа), на которой показано, как добавление фосфата (М) выключает белок из игры – тогда как на стадии 10 фосфорилирование оказывает противоположное влияние.

С-БЕЛОК И ВТОРИЧНЫЕ ПОСРЕДНИКИ IP_3 , ДАГ, Ca^{++}

СИГНАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА
(ПЕРВИЧНЫЙ ПОСРЕДНИК) **A**

МЕМБРАННЫЙ РЕЦЕПТОРНЫЙ БЕЛОК
С-БЕЛОК **C**

ГАФ, ГТФ^D

ФОСФОЛИПАЗА С_E

ФОСФОЛИПИД ИНОЗИТОЛ_F

IP_3 (ВТОРИЧНЫЙ ПОСРЕДНИК) G

ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ СЕТЬ_H

Ca^{++} -КАНАЛ НАСОС^I

Ca^{++} (ВТОРИЧНЫЙ ПОСРЕДНИК) I'

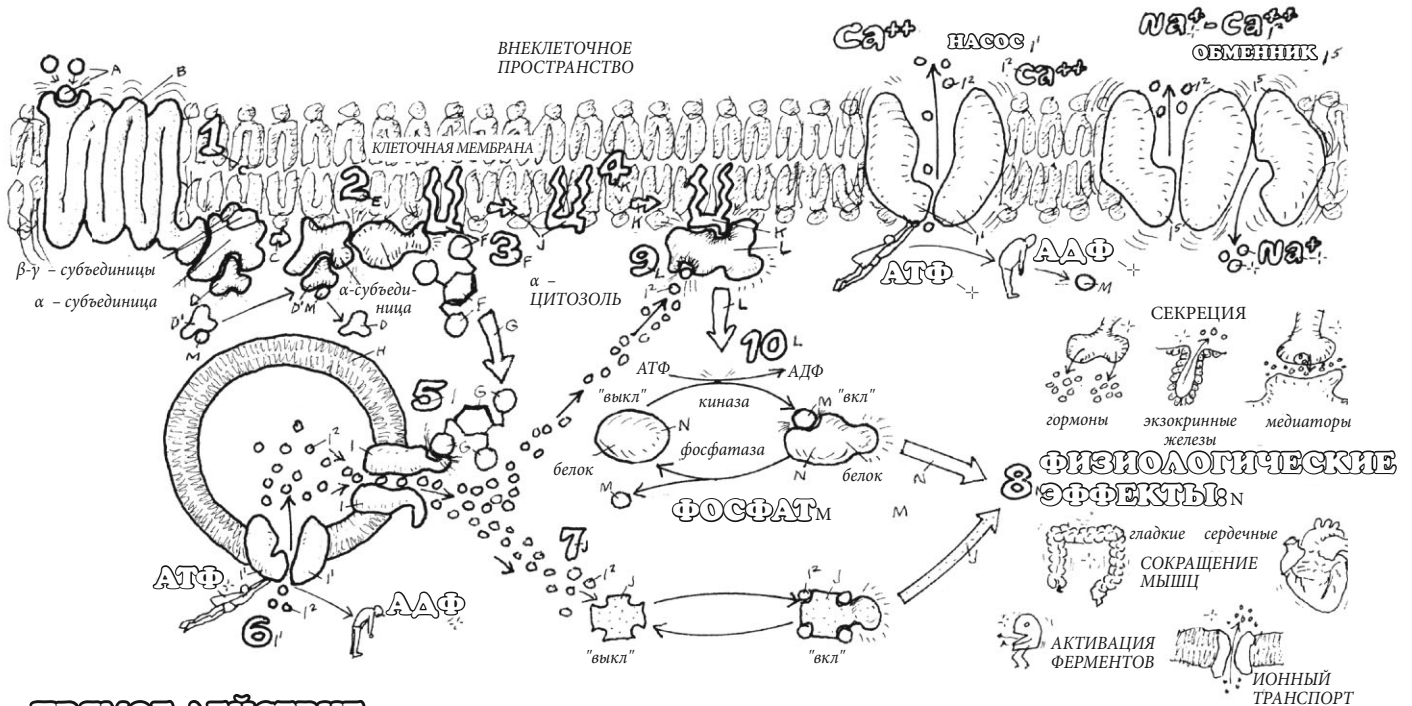
КАЛЬМОДУЛИН_J (Ca^{++} связывающий БЕЛОК)

ДАГ (ВТОРИЧНЫЙ ПОСРЕДНИК) K

ПРОТЕИНАКИНАЗА С_L

Субъединицы β - γ замедляют сердечный ритм: сигнальная молекула возбуждает белок рецептора (1), который активирует G-белок, активирующий в свою очередь фермент фосфолипазу С (2). Этот фермент разделяет компонент мембраны фосфолипид инозитола (фосфатидилинозитолдифосфат) (3) на полярную группу IP_3 (инозитолтрифосфат) и неполярный хвост ДАГ (диацилглицерол), остающийся в мембране. ДАГ на внутренней стороне мембраны участвует (4) в активации фосфорилирующего фермента, протеинкиназы С. IP_3 перемещается к Ca^{++} каналам в мембране эндоплазматической сети (5). IP_3 открывает эти каналы и позволяет Ca^{++} ионам, закачанных Ca^{++} насосом в эндоплазматическую сеть (6), высвободиться в цитозоль. Ca^{++} может связаться с несколькими типами Ca^{++} связывающих белков (7) и активировать их, а эти белки вовлечены в дальнейшие эффекты (8). Кроме того, Ca^{++} связывается с протеинкиназой С (9) и вместе с ДАГ активирует этот фермент. Протеинкиназа С работает аналогично протеинкиназе А (см. предыдущий разворот), катализируя фосфорилирование и активацию внутриклеточных белков, вовлеченных в великое множество физиологических функций (10).

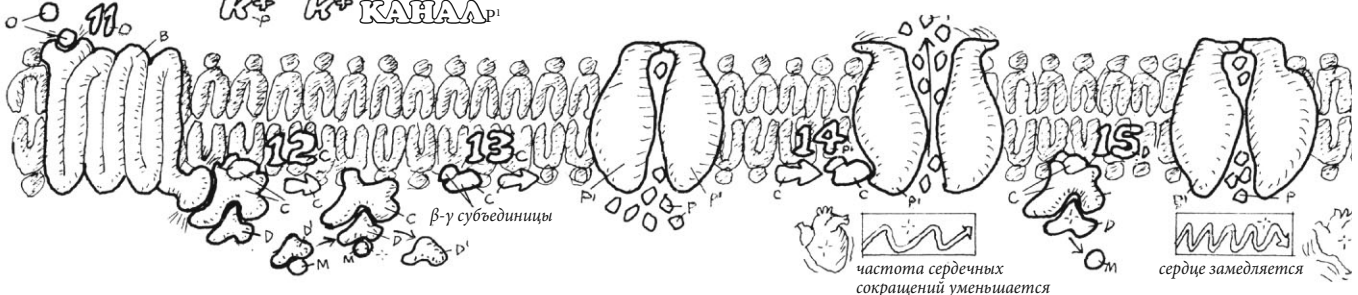
Клетки поддерживают очень низкую внутриклеточную концентрацию Ca^{++} прежде всего двумя механизмами: 1. АТФ-активируемый Ca^{++} насос, качающий Ca^{++} против градиента из клетки во внеклеточное пространство и из цитозоля – в эндоплазматическую сеть, 2. Na^+ - Ca^{++} обменник (противотранспортер) в плазматической мембране, переносящий 3 Na^+ в клетку на каждый Ca^{++} . Опять же, Ca^{++} выкачивается из клетки против градиента, но на этот раз энергия для транспорта берется из перемещения Na^+ по его градиенту (высокий – снаружи, низкий – внутри).



ПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ С-БЕЛКА

Некоторые G-белки, регулирующие ионные каналы, не связаны со вторичными посредниками. Этот пример показывает, что возбуждение нейромедиатором ацетилхолин рецепторов на мембранах сердечных клеток (11) активирует белок (12), который разделяется на альфа и β - γ комплекс (13). Комплекс мигрирует к K^+ каналам и открывает их (14) без какого-либо вмешательства вторичных посредников. Это приводит к замедлению частоты сердечных сокращений. Когда ацетилхолин удален, белок деактивирован своей собственной ГТФ-азной активностью, отделяющей фосфат от связанного ГТФ, оставляя связанный ГДФ (15). Канал закрывается, и сердечный ритм ускоряется.

АЦЕТИЛХОЛИН
 K^+ K^+ КАНАЛ^P



Белками (ферменты, каналы, моторные молекулы и т.д.) часто управляют присоединение в молекулу или удаление фосфата (фосфорилирование или дефосфорилирование). Присоединение очень активного фосфата изменяет конформацию белка и повораживает некоторые белки "на" выполнение действия (10), а другие "против" выполнения (диаграмма выше); фосфат действует как молекулярный выключатель. Источник фосфата – обычно, но не всегда – АТФ. Фермент, катализирующий фосфорилирование, называют киназой. Фермент, катализирующий дефосфорилирование, называют фосфатазой.



частота сердечных сокращений уменьшается

сердце замедляется

Существует много рецепторов, не связанных с G-белками. Среди них – внутриклеточные рецепторы для жирорастворимых гормонов (стероиды и тироксин), ионные каналы и рецепторы, которые являются ферментами (каталитические рецепторы). Тема внутриклеточных рецепторов представлена разворотом 108, а ионные каналы – разворотами 13 и 16. Этот разворот касается ферментативных рецепторов и регуляции рецептора.

ФЕРМЕНТЫ-РЕЦЕПТОРЫ: ТИРОЗИНКИНАЗЫ

Каталитические рецепторы (нередко называемые рецепторами с собственной ферментативной активностью) являются ферментами, встроенными в мембрану и активирующимися внеклеточными сигнальными молекулами, когда они связываются с клеточным рецептором. Самый большой класс ферментных рецепторов включает тех, мембранный фрагмент которых работает как протеинкиназа. Они вызывают клеточную дифференцировку, рост и движение клетки. Реакция на факторы роста является обычно медленной, в пределах нескольких часов.

Сигнальные молекулы для этих рецепторов включают:

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) – действует на множество клеток, особенно на эпителиальные клетки, стимулируя их пролиферацию (деление).

Фактор роста кровяных пластинок (фактор роста тромбоцитов) – стимулирует размножение клеток соединительной ткани.

Фактор роста нервов (ФРН) – помогает росту аксонов и выживанию симпатических нейронов и некоторых нейронов центральной нервной системы.

Фактор роста фибробластов 2 (ФРБ-2) – стимулирует деление многих типов клеток, включая фибробласты, эндотелиальные клетки и примитивные мышечные клетки.

Инсулин – стимулирует транспорт глюкозы, метаболизм и рост (см. развороты 123; 124; 132).

Протеинкиназы действуют путем катализа фосфорилирования аминокислотных компонентов целевых белков. Протеинкиназы в последних двух разворотах – протеинкиназа А (активируемая циклическим АМФ) и протеинкиназа С (активируемая Ca^{++}) – фосфорилируют аминокислоты серин и треонин. Напротив, главный класс ферментных рецепторов фосфорилирует аминокислоту тирозин. Эти ферменты известны как тирозинкиназы.

Фосфорилированные молекулы тирозина служат начальными точками активации целого каскада реакций фосфорилирования.

Как и другие молекулы киназы белка (например, протеинкиназа А), эти рецепторы имеют регуляторную субъединицу и каталитическую. В отличие от других протеинкиназ, у этой к регуляторной и каталитической частям присоединяется единственная гидрофобная нить альфа-спирали, проходящая через мембрану, отделяющую эти два домена; регуляторная субъединица обращена к внешней среде, в то время как каталитическая заключена в клетку. Сигнальные молекулы являются активаторами фермента, но конформационные изменения редко происходят в пределах одиночной цепи. Когда сигнальные молекулы связываются с клеточными рецепторами, те разделяются на пары, объединяясь, чтобы сформировать димер и вызвать значительно большие конформационные изменения. Каждый рецептор пары фосфорилирует тирозиновые остатки своего партнера. Эти места фосфорилирования становятся стыкующимися портами для молекул адаптера, обеспечивающего места связывания и активации для других внутриклеточных сигнальных белков. Они могут, например, активировать фосфолипазу С и высвободить вторичные посредники (IP_3 и Ca^{++}). Также каскад может быть направлен на контроль активности генов в ядре.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК III: КАТАЛИТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ

От плазматической мембраны к ядерной: пути, активируемые RAS-белком. Путь лежит от тирозинкиназы до ядра, где синтезом белка, пролиферацией и дифференцировкой клеток управляет спусковой мембраносвязанный белок, *ras*-белок. Несмотря на то, что *ras* меньше, он напоминает альфа-субъединицу G-белка. В покое он связывается с ГДФ. При следующем взаимодействии с белком адаптера он становится активированным путем обмена ГДФ на ГТФ. Далее, поскольку, как и альфа-субъединица, является ГТФ-азой, *ras* активирует каскад киназ сывороточного треонина, в конечном счете фосфорилирующего фермент, который называется митоген-активируемой протеинкиназой. Митоген-активируемая протеинкиназа входит в ядро, где она активирует транскрипционные факторы; это белки, активирующие копирование с ДНК дополнительных последовательностей РНК. В зависимости от того, какие гены активируются, конечным результатом может быть рост, пролиферация или дифференцировка клеток.

Белки *ras* настолько гиперактивны, что их связывают с развитием рака. Учитывая, что тирозинкиназы являются главным контролером пролиферации и дифференцировки клеток, неудивительно предположение, что патологии в пути от рецептора до ядра связаны с раком. Фактически 30% раковых образований у человека связаны с мутациями в генах, кодирующих белки. Если белок активируется, но не может деактивировать себя путем потери способности деградировать свой связанный ГТФ до ГДФ, то тогда клетка ведет себя так, как будто находится под постоянной стимуляцией соответствующим фактором роста. Каков результат? Клеточное деление, не поддающийся контролю рост, т.е. все признаки рака.

РЕГУЛЯЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ

Рецепторы в целом – те, которые являются G-белок-связанными, а также каталитическими – не статичны. Настолько что их число и структура изменяются, реагируя на условия. После непрерывной стимуляции сигнальной молекулой рецепторы могут десенсibilizироваться – размер стимула (местная концентрация сигнальной молекулы) остается постоянным, но реакция уменьшается.

Занятие места прикрепления сигнальной молекулой вызывает удаление рецептора посредством экзоцитоза. Для некоторых веществ – например, ЭФР, инсулин и фактор роста тромбоцитов – число рецепторов фактически уменьшается. При "отдыхе" число рецепторов представляет стационарный баланс между встройкой в клеточную мембрану "новых" рецепторов, прибывающих через экзоцитозные пузырьки и демонтажем "старых" рецепторов через эндоцитозные пузырьки. Занятие рецепторов сигнальными молекулами увеличивает скорость их удаления. Баланс покоя оказывается нарушен, пока не будет достигнуто новое устойчивое состояние с меньшим числом рецепторов на мембране; это феномен, известный как нисходящая регуляция. Система десенсibilizируется, потому что уменьшается количество рецепторов, доступных для сигнальных молекул. После того как рецептор удален из мембраны, он может быть деградирован лизосомами и, возможно, подлежит замене на недавно синтезированный рецептор; если не утилизировать его, он будет возвращен назад, в мембрану. Когда сигнальная молекула будет удалена, новое устойчивое состояние продемонстрирует увеличенное число мембранных рецепторов.

Рецепторы часто подлежат ретроингибированию. В других случаях число рецепторов остается постоянным, но они не работают эффективно. Вот пример циклоАМФ-связанных адренергических рецепторов. Эта десенсibilizация происходит из-за фермента, активируемого циклическим АМФ и фосфорилирующего рецептор. Однажды фосфорилированный, рецептор связывает "блокирующий" белок, предотвращающий дальнейшее взаимодействие рецептора и G-белка.

ЗАДАНИЯ: F – темным, P и Q – светлым.

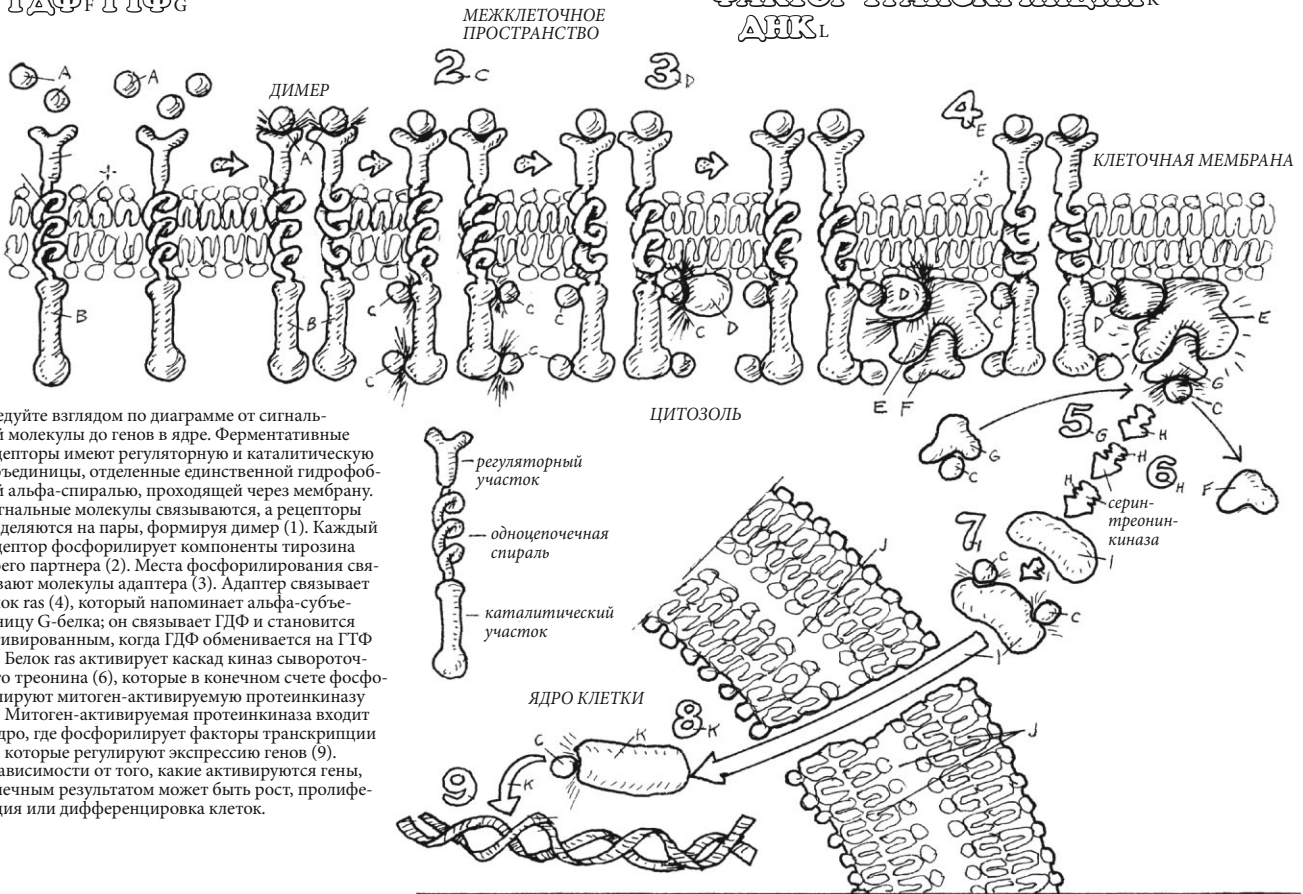
1. Компоненты тирозинкиназы на верхней иллюстрации должны быть 3 цветов (С-Е), на нижней же иллюстрации – одного цвета (В).

2. Закрасьте номера шагов (кроме 1).

3. Не закрашивайте мембраны клетки, но на нижней иллюстрации закрасьте мембраны везикулы (Р) и лизосомы (Q).

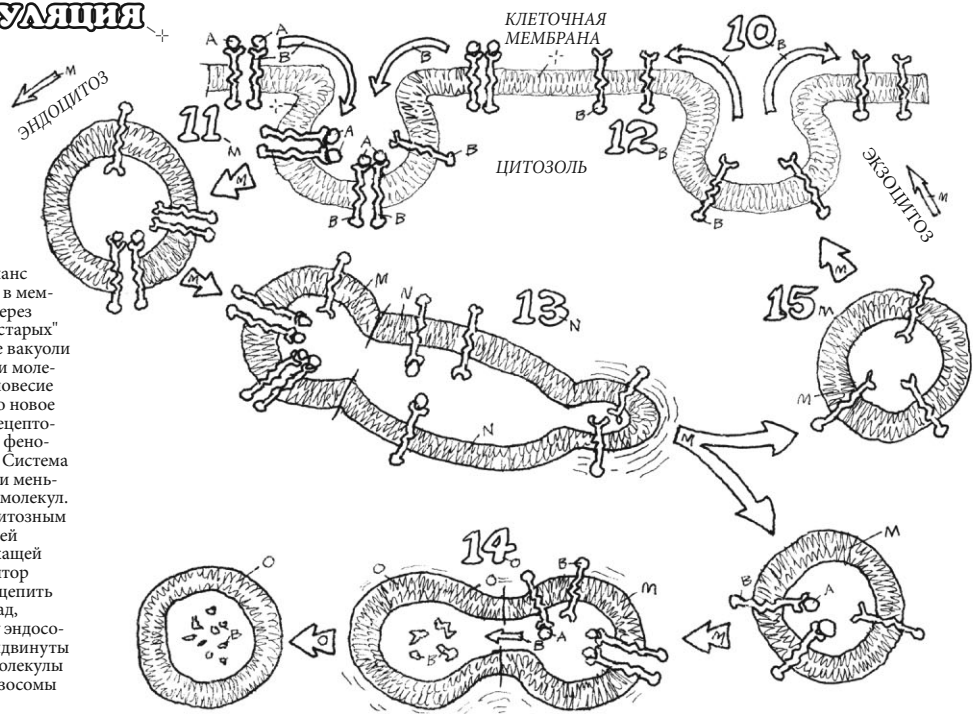
**ТИРОЗИНА
ТИРОЗИНКИНАЗА РЕЦЕПТОР
ФОСФАТ
АДАПТОРНЫЙ БЕЛОК
RAS-БЕЛОК
GAP ГТФ**

**ПРОТЕИНКИНАЗНЫЙ КАСКАД
МИТОГЕН-АКТИВИРУЕМАЯ
ПРОТЕИНКИНАЗА
НЫЙ (МАРКИНАЗА)
ЯДЕРНАЯ ОБОЛОЧКА
ФАКТОР ТРАНСКРИПЦИИ
ДНК**



Следуйте взглядом по диаграмме от сигнальной молекулы до генов в ядре. Ферментативные рецепторы имеют регуляторную и каталитическую субъединицы, отделенные единственной гидрофобной альфа-спиралью, проходящей через мембрану. Сигнальные молекулы связываются, а рецепторы разделяются на пары, формируя димер (1). Каждый рецептор фосфорилирует компоненты тирозина своего партнера (2). Места фосфорилирования связывают молекулы адаптера (3). Адаптер связывает белок *gas* (4), который напоминает альфа-субъединицу G-белка; он связывает ГДФ и становится активированным, когда ГДФ обменивается на ГТФ (5). Белок *gas* активирует каскад киназ сывороточного треоина (6), которые в конечном счете фосфорилируют митоген-активируемую протеинкиназу (7). Митоген-активируемая протеинкиназа входит в ядро, где фосфорилирует факторы транскрипции (8), которые регулируют экспрессию генов (9). В зависимости от того, какие активируются гены, конечным результатом может быть рост, пролиферация или дифференцировка клеток.

**НИСХОДЯЩАЯ РЕГУЛЯЦИЯ
ВЕЗИКУЛА
ЭНДОСОМА
ЛИЗОСОМА**



В покое число рецепторов представляет баланс устойчивого состояния между интеграцией в мембрану "новых" рецепторов, прибывающих через экзоцитозные вакуоли (10), и демонстрацией "старых" рецепторов, удаляемых через эндоцитозные вакуоли (11). Связывание рецепторов с сигнальными молекулами увеличивает темп их удаления. Равновесие покоя нарушается, пока не будет достигнуто новое устойчивое состояние с меньшим числом рецепторов на плазматической мембране (12), и это феномен, известный как нисходящая регуляция. Система десенсибилизирована, потому что в наличии меньше рецепторов, доступных для сигнальных молекул. После того как рецепторы захвачены эндоцитозным пузырьком, он быстро соединяется с большой везикулярной структурой, эндосомой, служащей станцией сортировки частиц. Отсюда рецептор можно транспортировать в лизосому и расщепить там (13), или он может быть возвращен назад, в мембрану (14). Механизм передачи между эндосомой и лизосомой не до конца ясен. Были выдвинуты два предположения: (1) показанные здесь молекулы несут транспортные вакуоли от эндо- до лизосомы и (2) лизосомы происходят из эндосом.

Клетки, передающие сообщения или импульсы по нервной системе, называют нейронами. Несмотря на то, что размер и форма этих клеток весьма разнообразны, типичный нейрон состоит из трех основных частей. (1) *Дендриты* специализируются на получении стимулов от других нейронов, от сенсорных клеток в эпителии или просто из окружающей среды. Они являются узкими вытянутыми выростами клетки и часто являются короткими и разветвленными. (2) *Тело нейрона* также может получать импульсы. Оно содержит ядро, митохондрии и другие стандартные органеллы клетки. (3) *Аксон*, единственный длинный цилиндрический вырост клетки, специализируется на проведении импульсов на большие расстояния до другого нерва, мышцы или железы. Конечная часть аксона обычно ветвится, и каждое ответвление представляет собой терминаль аксона, это раздутая выпуклая структура, которая важна для передачи информации в следующую клетку. Нервы – белые кабели, легко заметные при грубом рассечении, соединяют головной или спинной мозг с различными частями тела и состоят из многочисленных аксонов, скрепляемых соединительной тканью.

СКОРОСТЬ ПЕРЕДАЧИ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА ОТ 0,5 ДО 120 М/С

Существование "сообщений" или "сигналов", которые чаще всего называют *нервными импульсами*, легко можно продемонстрировать. Если аксон, идущий к конечности, разрезать, конечность становится парализованной. Мышцы конечности остаются здоровыми и будут двигаться, если их стимулировать непосредственно слабым электрическим током, но мышцы уже не получают сигнал: двигаться. Через какое-то время паралич проходит, и возвращение нормальной активности совпадает с регенерацией аксонов в месте разреза, так как при этом восстанавливаются исходные связи.

Используя одиночный аксон вместе с иннервируемой им мышцей, мы можем изучить свойства этих сигналов. Если мы будем стимулировать аксон, раздражая электрическим током, то последующее движение мышцы покажет, получила ли она этот сигнал. Эта примитивная стратегия использована, чтобы узнать, как быстро передаются импульсы. Предположим, что мы стимулируем аксон в отдельной точке, А, и измеряем время до сокращения мышцы. Затем мы стимулируем в точке В, на 5 см ближе к мышце. На этот раз мышца отвечает приблизительно на 0,001 секунды (1 мс) раньше, потому что сигналу не обязательно так далеко идти, и различие в два раза (0,001 секунды) отражает время, потраченное на то, чтобы импульс прошел 5 см от А до В. Если требуется 0,001 секунды, чтобы пройти 5 см, то скорость проведения импульса должна быть $5/0,001 = 5000 \text{ см/с} = 50 \text{ м/с}$. Другие нервы имеют скорости импульса между 0,5 и 120 м/с – т.е. приблизительно от 1,8 до 432 км/ч.

НЕРВНЫЕ ИМПУЛЬСЫ – ЭТО ПОТЕНЦИАЛЫ ДЕЙСТВИЯ

Что это за "сигналы"? Когда аксон простимулирован, происходит множество изменений, но электрические явления легче всего измерить и интерпретировать. В покое аксон ведет себя как любая клетка; внутренняя поверхность его мембраны имеет отрицательный электрический заряд по сравнению с внешней. Электроды в контакте с двумя сторонами мембраны регистрируют мембранный потенциал приблизительно –70 мВ (с отрицательной внутренней частью). Когда аксон простимулирован, этот мембранный потенциал полностью изменяется, двигаясь на мгновение к положительному внутри и затем – быстро назад, к потенциалу

покоя с отрицательным зарядом внутри. Это резкое изменение мембранного потенциала, сопровождающее активацию, называют *потенциалом действия*. Он возникает сначала в месте стимуляции, а затем – в каждом положении вдоль аксона; чем дальше от точки стимуляции, тем дольше задержка, прежде чем появится потенциал действия. Другими словами, потенциал действия возникает в точке стимуляции и идет вдоль аксона к мышце. Скорость перемещения идентична скорости "сигналов" (измеренной, как описано выше). Фактически сравнение свойств "сигналов" или "сообщений" с таковыми для потенциалов действия приводит нас к заключению о том, что они являются одним и тем же; "сообщения" – это потенциалы действия. На пике потенциала действия внешняя сторона мембраны заряжена отрицательно; эта область движется вдоль аксона. Рассматриваемый снаружи аксона потенциал действия, кажется, представляет собой *волну электроотрицательности, идущую по аксону*.

ЗАКОН "ВСЕ ИЛИ НИЧЕГО" ДЛЯ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

Чтобы произвести потенциал действия, интенсивность стимула должна превысить критическое значение, называемое *пороговым*. При стимулах выше этого уровня все потенциалы действия имеют один размер, независимо от размера стимула. Реакция идет по принципу "все или ничего". Величина сигнала, распространяемого вдоль аксона, не может отражаться в одиночном импульсе; все дело в частоте импульсов. Чем больше импульсов в секунду, тем сильнее сигнал.

ПОТЕНЦИАЛЫ ДЕЙСТВИЯ ВОЗНИКАЮТ ИЗ-ЗА ДВИЖЕНИЯ Na^+ И K^+

Как возникают потенциалы действия? В покое мембранный потенциал составляет приблизительно –70 мВ. Из-за этой полярности заряда (отрицательный – внутри, положительный – снаружи), мембрана, как говорят, *поляризована*. Вспомните (разворот 111), что внутриклеточная жидкость (например, в аксонах) содержит много K^+ и мало Na^+ , в то время как внеклеточная жидкость богата Na^+ и бедна K^+ . В покое большинство каналов утечки позволяют проходить K^+ , но не Na^+ . K^+ распространяет по градиенту концентрации, поставляя положительный заряд на внешнюю поверхность при перемещении отрицательно заряженных "партнеров" назад, на внутреннюю поверхность. Мембрана становится поляризованной с отрицательной внутренней частью.

Стимул вызывает кратковременное увеличение числа открытых Na^+ каналов. Если стимул слаб, открыты лишь несколько каналов, и мембранный потенциал едва изменяется. Однако если стимул сильнее, чем порог, то число открытых Na^+ каналов становится существенным. Ионы Na^+ , концентрация которых вне аксона высока, оставляют своих отрицательно заряженных "партнеров" позади, на внешней стороне, и лавинообразно врываются внутрь клетки, значительно превышая выход K^+ . Внутренняя поверхность клеточной мембраны наполняется положительным зарядом так, что полярность оказывается полностью изменена; теперь внутренняя часть становится положительной, а внешняя сторона – отрицательной. Мгновение спустя Na^+ каналы закрываются и открываются дополнительные K^+ каналы. K^+ выходит, делая мембранный потенциал еще более отрицательным, чем это было в покое, ведя его очень близко к K^+ равновесному потенциалу. Наконец (спустя несколько миллисекунд) дополнительные K^+ каналы закрываются, и мембрана возвращается к состоянию покоя.

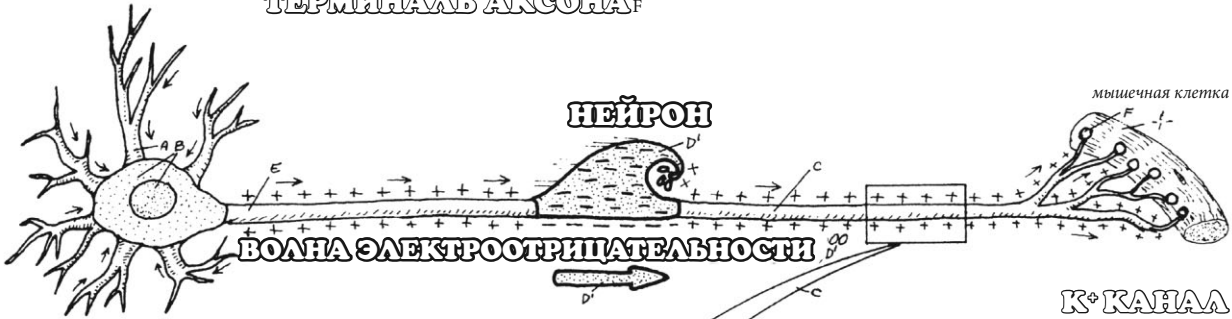
ЗАДАНИЯ: Для K^+ (G) и Na^+ (L) используйте те же цвета, что на предыдущем развороте.

1. Начните с компонентов нервной клетки.

2. Одно за другим раскрасьте состояния мембраны, а также соответствующие схемы справа.

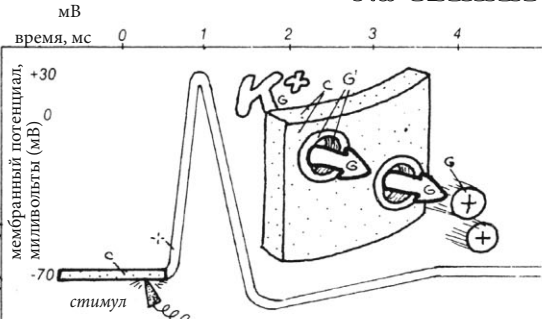
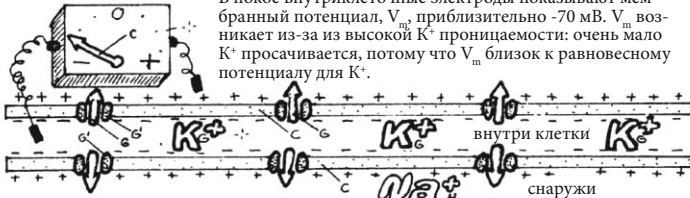
ДЕНДРИТ^A
ТЕЛО НЕЙРОНА^B
АКСОН^C

ПОЛЯРИЗОВАННАЯ МЕМБРАНА^C
ДЕПОЛЯРИЗОВАННАЯ МЕМБРАНА^D
(НЕРВНЫЙ ИМПУЛЬС)^{D'}
РЕПОЛЯРИЗУЮЩАЯСЯ МЕМБРАНА^E
ТЕРМИНАЛЬ АКСОНА^F



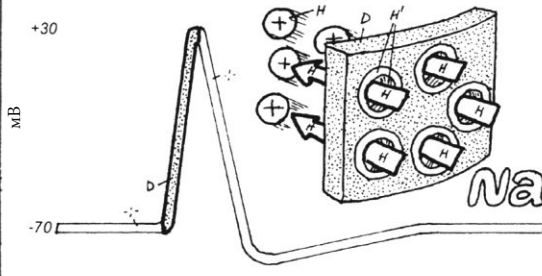
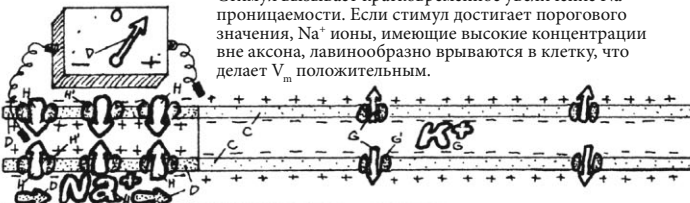
ПОЛЯРИЗАЦИЯ (ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ):^C
ВЫСОКАЯ K⁺ ПРОНИЦАЕМОСТЬ^C

В покое внутриклеточные электроды показывают мембранный потенциал, V_m , приблизительно -70 мВ. V_m возникает из-за из высокой K^+ проницаемости: очень мало K^+ просачивается, потому что V_m близок к равновесному потенциалу для K^+ .



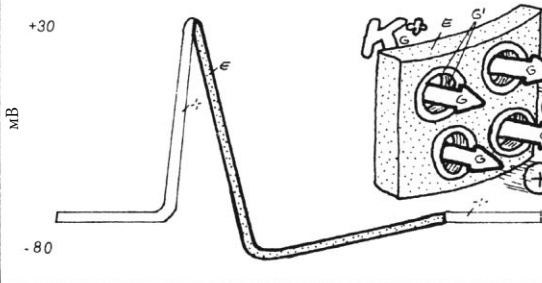
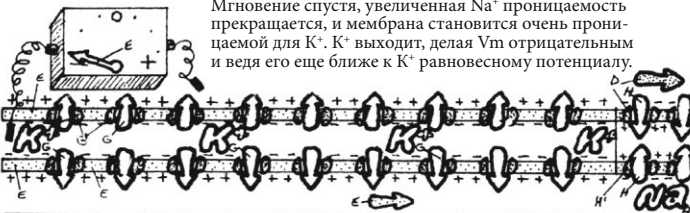
ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ:^D
ОЧЕНЬ ВЫСОКАЯ Na⁺ ПРОНИЦАЕМОСТЬ^H

Стимул вызывает кратковременное увеличение Na^+ проницаемости. Если стимул достигает порогового значения, Na^+ ионы, имеющие высокие концентрации вне аксона, лавинообразно врываются в клетку, что делает V_m положительным.



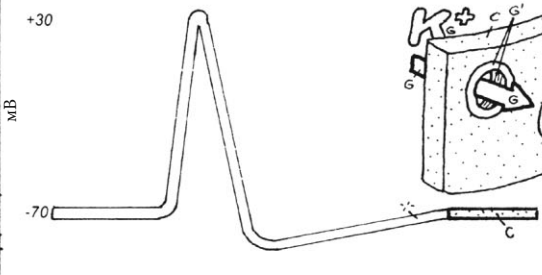
РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ:^E
ОЧЕНЬ ВЫСОКАЯ K⁺ ПРОНИЦАЕМОСТЬ^G

Мгновение спустя, увеличенная Na^+ проницаемость прекращается, и мембрана становится очень проницаемой для K^+ . K^+ выходит, делая V_m отрицательным и ведя его еще ближе к K^+ равновесному потенциалу.



ПОЛЯРИЗАЦИЯ:^C
ВЫСОКАЯ K⁺ ПРОНИЦАЕМОСТЬ^G

Наконец (спустя несколько мс), мембрана возвращается к состоянию покоя.



Нервная клетка имеет несколько дендритов, простирающихся от тела нейрона к самым разным внешним структурам. Также имеется длинный цилиндрический аксон, передающий сигналы, называемые нервными импульсами, от одного нейрона до следующего, или к мышцам, или железам. Электрические измерения на поверхности клеток показывают, что нервный импульс состоит из волны электроотрицательности, проходящей аксон со скоростями автомобилей на автостраде или даже – суперкаров на гоночных трассах.

Современная интерпретация процессов возбуждения в нерве и мышце основывается на последовательном открытии и закрытии ионных каналов в мембране. Существуют отдельные каналы для различных ионов. Так или иначе, каждый канал "признает" адекватный ион (например, Na^+) и позволяет ему проходить при ограничении других (например, K^+). Механизм канала, ответственный за эту селективность, называют *селективным фильтром*. Статус (т.е. открытый или закрытый) многих каналов зависит от мембранного потенциала. Когда мембранный потенциал изменяется, электрически заряженные части белка, формирующего канал, могут немного двигаться. Эти движения создают небольшие изменения конформации белка канала, действующие как "ворота", которые могут открыться или закрыться в ответ на мембранный потенциал (напряжение).

Существует два типа K^+ каналов. Одни активируются напряжением, но большинство из них закрывается во время покоя, когда мембранный потенциал составляет приблизительно -70 мВ. Другой тип не активируется напряжением; эти каналы всегда открыты и обеспечивают небольшой, но непрерывный отток K^+ , создающий потенциал покоя. Мембранный потенциал покоя -70 мВ подразумевает, что внутренняя сторона мембраны отрицательна, в то время как внешняя – положительна. Из-за этого электрического различия между внутренними и наружными поверхностями мембраны она, как говорят, *поляризована*. По определению, мембрана *деполяризуется*, когда величина мембранного потенциала становится меньшей (по модулю), чем потенциал покоя (т.е. близка к нулю); с другой стороны, когда уровень мембранного потенциала увеличен (по модулю), мембрана *гиперполяризована*.

СТИМУЛЫ ДЕПОЛЯРИРУЮТ МЕМБРАНУ

Когда нервы возбуждены воздействием электрического тока, импульс всегда возникает под отрицательно заряженным электродом (катодом). Путем притяжения положительных ионов и отталкивания отрицательных, электрод уменьшает мембранный потенциал так, что мембрана нерва становится деполяризованной (см. разворот). Это простое наблюдение может быть обобщено так: *стимул будет эффективным, только если деполяризует мембрану*.

Деполяризация мембраны возникает потому, что мембрана нерва очень чувствительна к градиенту напряжения (мембранному потенциалу). Взаимоотношение между мембранным потенциалом и током ионов было подробно изучено электрофизиологическим методом, названным *методом фиксации напряжения*. Используя этот метод, мы можем установить мембранный потенциал размером в любое требуемое значение и поддерживать его на этом значении в течение длительного периода. Одновременно мы можем оценить количества Na^+ и K^+ тока через мембрану в ответ на поддерживаемый мембранный потенциал. Эти результаты интерпретируются с позиции открытия и закрытия Na^+ и K^+ каналов, и они формируют базу наших текущих представлений. В частности, они позволяют нам спросить себя, что происходит, когда мембрана простимулирована (т.е. когда она деполяризована).

ЭФФЕКТЫ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ

Если мембрана деполяризована (например, мембранный потенциал изменяется от значения в покое -70 мВ до значения -50 мВ и *сохраняется* на этом уровне), то реакция ионных каналов может быть произвольно разделена на две фазы: (1) ранняя реакция (< 1 мс), когда Na^+ каналы открыты; и (2) поздняя реакция (> 1 мс), когда Na^+ каналы закрыты и открыты K^+ каналы. Во время этого последнего периода Na^+ каналы, как выясняется, инактивированы; они не ответят на дальнейшую деполяризацию.

Мы можем интерпретировать эти изменения с точки зрения наших гипотетических входных ворот следующим образом:

Ранний ответ: открываются быстрые ворота Na^+ каналов. Na^+ каналы имеют двое ворот – медленные и быстрые. В покое (поляризованная мембрана) у большинства каналов медленные ворота открыты, но быстрые ворота закрыты, таким образом большинство каналов закрыто. В ответ на деполяризацию быстрые ворота быстро открываются; теперь оба типа ворот открыты и множество каналов становится свободно проницаемыми для Na^+ , который лавинообразно входит в аксон.

Следующая стадия: медленные ворота Na^+ каналов закрываются, медленные K^+ каналы открываются. Мгновение спустя медленные ворота Na^+ каналов закрываются. Мембрана теперь непроницаема для Na^+ , и быстрый вход Na^+ прекращается. Кроме того, медленно отвечающие ворота в K^+ каналах открываются, и K^+ выходит из аксона.

Таким образом, длительная деполяризация приводит ко временному увеличению Na^+ проницаемости, сменяемому длительным увеличением K^+ проницаемости. Увеличение Na^+ проницаемости объясняется наличием двух типов ворот, дающих противоположные реакции на деполяризацию. Быстрые ворота открываются, а медленные ворота закрываются. Время между открытием быстрых ворот и закрытием медленных ворот соответствует периоду увеличенной Na^+ проницаемости. Напротив, K^+ канал имеет только один активируемый напряжением ворота, медленно открывающиеся. Как только они открываются, они остаются открытыми, пока деполяризация сохраняется.

МЕДЛЕННЫЕ КАНАЛЫ И ОТКРЫВАЮТСЯ, И ЗАКРЫВАЮТСЯ МЕДЛЕННО

Сразу после деполяризации, даже притом, что мембранный потенциал возвратился к уровню покоя (-70 мВ), аксон не полностью восстанавливается, потому что медленные ворота требуют миллисекунды или двух, чтобы ответить на вновь возникающий потенциал покоя. Если во время этого краткого периода сразу же подается второй стимул (деполяризация), Na^+ каналы не откроются. Быстрые ворота отвечают и открываются, но медленные ворота все еще закрыты в результате исходной деполяризации. Только после того, как прошел период восстановления в одну или две миллисекунды, медленные ворота откроются, и последующий стимул сможет вызывать временное увеличение Na^+ проницаемости.

Иллюстрация этих результатов для потенциала действия представлена на развороте 17.

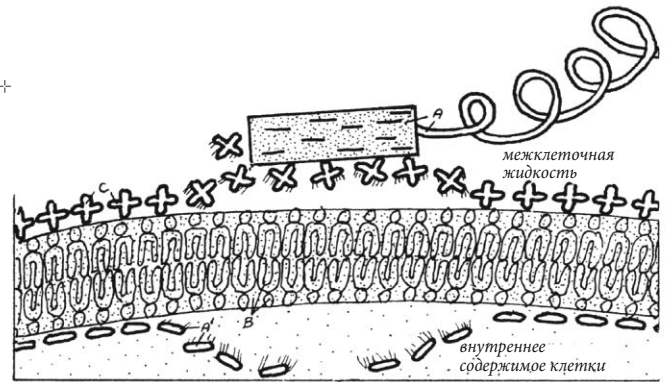
ЗАДАНИЯ: Используйте те же цвета, что и на предыдущей странице для Na^+ (D) и K^+ (H), E, F и G должны быть темными. Хотя положительные заряды имеют разный цвет, они могут вызываться как Na^+ , так и K^+ .

1. Раскрасьте верхний рисунок.
2. Ниже раскрасьте постепенно стадию за стадией.

СТИМУЛ: ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ МЕМБРАНЫ

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРОД А
 МЕМБРАНА В
 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД С
 ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД А'

Когда нервы возбуждены ударом электрического тока, импульс всегда возникает под отрицательно заряженным электродом (катодом). Это то место, где мембрана нерва становится деполяризованной. Путем притягивания положительных ионов и отталкивания отрицательных электрод уменьшает мембранный потенциал, который становится как раз таким, который требуется для возбуждения. Стимул будет эффективным, только если он деполяризует мембрану.



ВОЗДЕЙСТВИЕ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ НА ИОННЫЕ КАНАЛЫ

ИОНЫ НАТРИЯ (Na^+) D

КАНАЛ A'

СЕЛЕКТИВНЫЙ ФИЛЬТР E

БЫСТРЫЕ ВОРОТА F

МЕДЛЕННЫЕ ВОРОТА G

ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЙ Na^+ ТОК D'

Мембраны нейрона содержат отдельные каналы для различных ионов. Каждый канал "признает" адекватный ион (например, K^+) и позволяет ему проходить при ограничении других ионов (например, Na^+). Ответственный за это механизм канала называют селективным фильтром. Кроме того, многие каналы содержат активируемые напряжением "ворота", открывающие или закрывающие канал в зависимости от мембранной поляризации. Реакция легковозбудимой мембраны на длительную деполяризацию (стимул) может быть произвольно разбита на две фазы: (1) раннюю реакцию (<1 мс), когда открыты Na^+ каналы, и (2) позднюю реакцию (>1 мс), когда Na^+ каналы закрыты, K^+ каналы открыты. Во время этого периода Na^+ каналы не ответят на дальнейшую деполяризацию.

ИОНЫ КАЛИЯ (K^+) H

КАНАЛ A''

СЕЛЕКТИВНЫЙ ФИЛЬТР E'

МЕДЛЕННЫЕ ВОРОТА G'

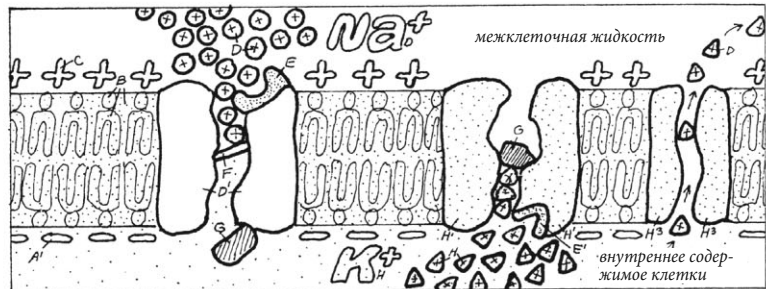
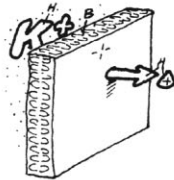
ПОЛЯРИЗУЮЩИЙ K^+ ТОК H'

КАНАЛ УТЕЧКИ H''



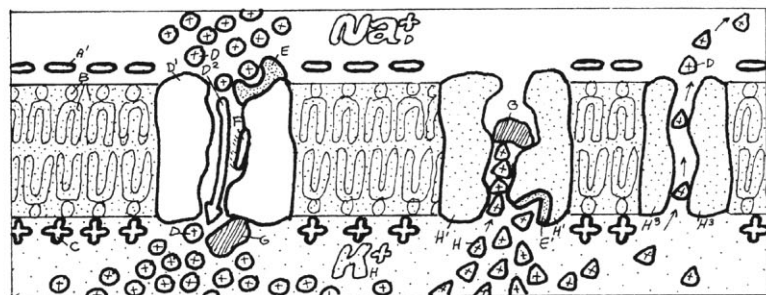
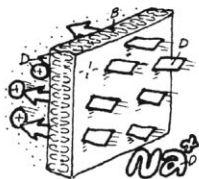
НОРМА
 (ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ)

Существует два типа K^+ каналов. Одни всегда открыты; это – путь для небольшой утечки K^+ , создающей потенциал покоя. Другие активируются напряжением; они главным образом закрыты, когда мембрана высоко поляризована.



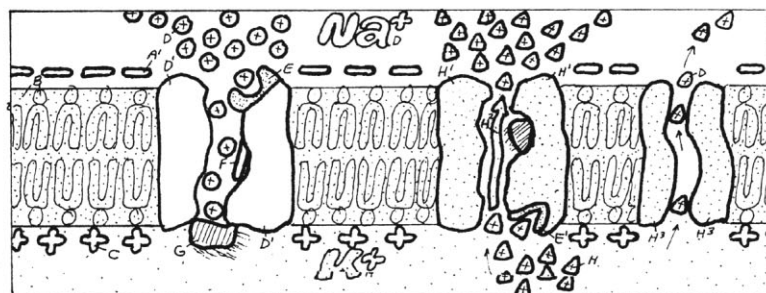
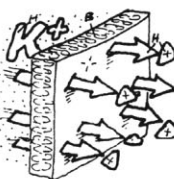
ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ D2
 РАННЯЯ (<1 МС) D2

Активируемые напряжением (потенциал-управляемые) Na^+ каналы также закрываются в высоко поляризованном состоянии. Na^+ канал имеет два типа ворот – медленные и быстрые. В покое (поляризованная мембрана) медленные ворота открыты, но быстрые ворота закрыты, таким образом канал закрыт. В ответ на деполяризацию быстрые ворота быстро открываются, делая мембрану проницаемой для Na^+ .



УСТОЙЧИВАЯ
 ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ H2
 ПОЗДНЯЯ (>1 МС) H

Мгновение спустя медленные ворота Na^+ канала закрываются, и мембрана больше не проницаема для Na^+ . Кроме того, медленные K^+ ворота открываются, делая мембрану более проницаемой для K^+ , чем в покое.



На этом развороте мы определяем и интерпретируем три из самых важных характеристики возбуждения: пороговый стимул, закон "все или ничего" и рефрактерный период.

ПОРОГ: МИНИМАЛЬНАЯ СИЛА СТИМУЛА ДЛЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ

Если аксон нерва стимулирован слабыми электрическими стимулами, ничего, кажется, не происходит. Когда стимул будет много раз повторяться с каждым немного более сильным стимулом, в конечном счете будет достигнута точка, где появится потенциал действия. Силу стимула, которая уже в состоянии возбудить нейрон, называют пороговым стимулом. Стимулы ниже порога не работают; стимулы выше порога производят потенциалы действия.

"ВСЕ ИЛИ НИЧЕГО" ДЛЯ ПОТЕНЦИАЛОВ ДЕЙСТВИЯ

Стимул выше порогового возбуждает нерв, но величина ответа не зависит от силы стимула. Все потенциалы действия являются одинаковыми, независимо от того, насколько велик стимул; ответ таков: "все или ничего". Это поведение подобно бикфордову шнуру: стоит поджечь, и размер искры, мчащейся вперед, не зависит от размера пламени, ее инициировавшего.

ИЗМЕНЕНИЯ $[Na^+]$ И $[K^+]$ ВЕСЬМА НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫ

Чтобы интерпретировать эти свойства, вспомните, что внутренняя часть аксона имеет высокий уровень K^+ , с внешней стороны высок Na^+ , а мембранный потенциал (сокращение V_m) является мерой электрической силы на положительном заряде. Также вспомните из разворота 11, что суммарный ток иона, необходимый, чтобы внести существенные изменения в V_m (мембранный потенциал), является очень небольшой. В течение короткого времени одиночного потенциала действия количества Na^+ и K^+ , которые входят в аксон или выходят из него, являются очень маленькими; они оказывают значительные влияния на V_m , но изменение в концентрации Na^+ или K^+ является столь маленьким, что это не выявляется химическими анализами.

В покое аксон пронизан главным образом для K^+ , но K^+ токи не очень выражены, потому что потенциал покоя мембраны близок к K^+ равновесному потенциалу (т.е. градиент концентрации K^+ почти уравнивается электрическим градиентом K^+ в противоположном направлении).

ВОЗДЕЙСТВИЕ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ РАЗВИВАЕТСЯ СО ВРЕМЕНЕМ

Теперь нерв стимулирован. Деполяризация (стимуляция) имеет два эффекта:

1. Вначале открываются активирующиеся напряжением Na^+ каналы (быстрые ворота).
2. Позже Na^+ каналы закрываются, а K^+ каналы открываются (медленные ворота, имеющие задержку порядка 1 мс).

При воздействии слабых, *подпороговых* стимулов (блоки 1 и 2) недостаточно Na^+ входит в клетку, чтобы преодолеть отток K^+ , и аксон реполяризуется (повторно поляризуется).

НА РАННЕЙ СТАДИИ ВХОД Na^+ ОБРАТИМ

При воздействии более сильных, *надпороговых*, стимулов (блоки 3 и 5) открывается больше Na^+ каналов так, что Na^+ приток превышает отток K^+ ; заряд теперь положителен внутри, и аксон деполяризован еще больше. Но это открывает еще больше Na^+ каналов, которые вызывают еще большую деполяризацию. Возникает *замкнутый круг*; мембранный потенциал взлетает в положительном направлении со взрывной скоростью, поскольку внутренняя сторона мембраны аксона становится все более положительной. Но это быстрое восходящее движение мембранного потенциала

не сохраняется. Вскоре (блок 5) V_m становится положительным и достаточно большим, чтобы препятствовать входу Na^+ несмотря на открытые каналы (т.е. V_m приближается к Na^+ равновесному потенциалу, где градиент концентрации, перемещающий Na^+ внутрь, попросту уравнивается V_m , выталкивающим Na^+). Одновременно начинают появляться замедленные эффекты (медленные ворота) (блок 6). Na^+ каналы закрываются, а активируемые напряжением K^+ каналы открываются, K^+ отток превышает Na^+ приток, и общий ток теперь положителен и направлен наружу. V_m отвесно падает к своему значению покоя, проскакивает его на мгновение и очень близко подходит к K^+ равновесному потенциалу, потому что активируемые напряжением K^+ каналы все еще открыты, делая мембрану проницаемой для еще большего количества K^+ , чем было в покое. Наконец (блок 7) реполяризованная мембрана закрывает активируемые напряжением K^+ каналы, и V_m возвращается к своим значениям в покое.

Из этого описания мы видим, что *порог* определяется силой стимула, вызывающей ток Na^+ внутрь, чтобы немного превысить направленный наружу поток K^+ . От этой точки и далее стимул не играет дальнейшей роли, потому что причина положительной обратной связи (замкнутого круга) – в самом аксоне. Естественным образом из этой положительной обратной связи возникает ответ по принципу "все или ничего"; как только реакция вызвана, положительная обратная связь ведет мембранный потенциал к максимальному значению (определяемому Na^+ равновесным потенциалом). Размер потенциала действия определяется градиентами концентрации Na^+ и K^+ , потому что градиент концентрации K^+ определяет величину потенциала покоя (K^+ равновесный потенциал), а градиент концентрации Na^+ ограничивает высоту потенциала действия (Na^+ равновесный потенциал). Так же, как динамитная шашка содержит собственную энергию взрыва, мембрана аксона "запасается" "взрывной" энергией в форме градиента ионов.

ПЕРИОД РЕФРАКТЕРНОСТИ: МЕДЛЕННЫЕ ВОРОТА (Na^+ ЗАКРЫТЫ, K^+ ОТКРЫТЫ)

Миллисекунду или две после возбуждения аксон не является легковозбудимым. Эта фаза восстановления, названная *рефрактерным периодом*, разделена на две части. Более ранняя фаза является периодом *абсолютной рефрактерности*, где порог, кажется, бесконечен и никакой стимул не достаточен для возбуждения. В более поздней фазе, периоде *относительной рефрактерности*, порог возвращается к нормальному. Причина рефрактерного периода – в "замедленных эффектах". После первой миллисекунды возбуждения медленные ворота Na^+ канала закрываются и остаются закрытыми на короткое время, несмотря на то, что V_m близок к потенциалу покоя. Эти ворота не спешат отвечать на исходную деполяризацию, и они являются столь же медленными при ответе на повторную деполяризацию мембраны. Кроме того, активируемые напряжением K^+ ворота все еще открыты. С закрытыми медленными воротами Na^+ канала и открытыми K^+ воротами это трудно, или невозможно, чтобы приток Na^+ превысил отток K^+ (т.е. достижение порога).

Na^+-K^+ НАСОС ПОДАВЛЕН ВО ВРЕМЯ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

Почему активность Na^+-K^+ насоса влияет на потенциал действия? Она не влияет, по крайней мере, непосредственно. Вклады насоса в V_m подавлены более выраженными токами ионов через каналы. Насос не совершает свой цикл достаточно часто, чтобы иметь значение во время активности. Однако потенциалы действия очень кратки, и аксон пребывает в покое большую часть времени. Во время покоя достаточно времени для медленной циркуляции насоса, чтобы восстановить градиент, нарушенный небольшими количествами Na^+ и K^+ , что просочились через каналы, активированные во время потенциала действия.

ЗАДАНИЯ: Для клеточной мембраны (B), K^+ (C), Na^+ (D), положительных зарядов (E) и отрицательных (F) используйте те же цвета, что на предыдущем развороте.

1. Блоки раскрашиваются последовательно.

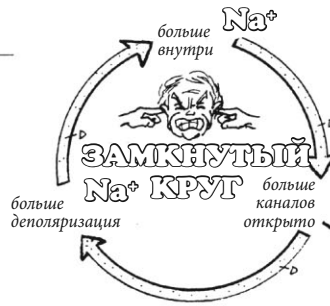
2. Раскрасьте замкнутый круг Na^+ .

3. Раскрасьте график в левом нижнем углу; раскрасьте серым темные цифры и отметьте их принадлежность к соответствующим блокам справа.

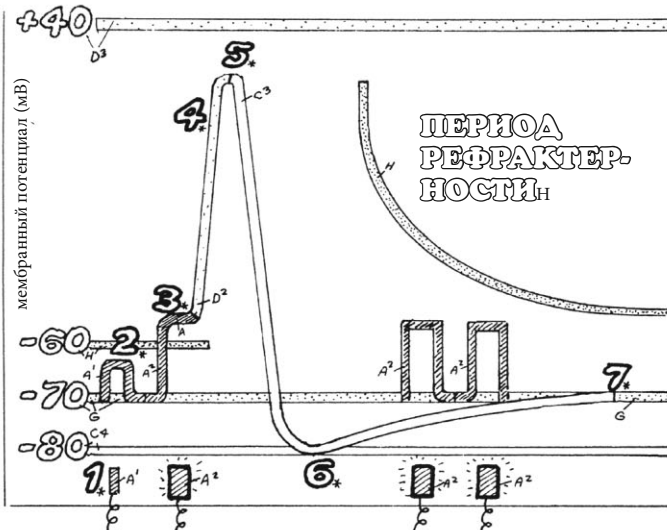
СТИМУЛ (ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ) А
КЛЕТОЧНАЯ МЕМБРАНА В
КАЛИЙ (K⁺) С
ГРАДИЕНТ КОНЦЕНТРАЦИЙ С
КАНАЛ УТЕЧКИ С
ПОТЕНЦИАЛ АКТИВИРУЕМЫЙ КАНАЛ С
НАТРИЙ (Na⁺) D
ГРАДИЕНТ КОНЦЕНТРАЦИЙ D
ПОТЕНЦИАЛ АКТИВИРУЕМЫЙ КАНАЛ D
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД E
ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ГРАДИЕНТ E
ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД F

В покое аксон пронцаем главным образом для K⁺, но не много K⁺ проникает через мембрану, потому что противодействующий току электрический градиент близок к K⁺ равновесному потенциалу. Деполяризация (стимуляция) вызывает два эффекта. 1. Уже вскоре (быстрая реакция) активируются напряжением и открываются Na⁺ каналы. 2. Позже (спустя 1 мс - медленные ворота) Na⁺ каналы закрываются, а K⁺ каналы открываются. При слабых стимулах (1-2) недостаточно Na⁺ заходит в клетку, чтобы преодолеть выход K⁺, вызванный уменьшением V_m. В результате аксон имеет тенденцию к реполяризации (повторной поляризации). При более сильных стимулах (3-5) открываются большее число Na⁺ каналов, в итоге приток Na⁺ превышает отток K⁺; заряд теперь положителен внутри, и аксон деполяризован еще больше. Но это открывает еще больше Na⁺ каналов, что вызывает еще большую деполяризацию. Это замкнутый круг; внутренняя поверхность мембраны аксона становится более положительной. Процесс начинает замедляться (5), поскольку V_m становится достаточно большим, чтобы значительно препятствовать входу Na⁺. Теперь (6) Na⁺ каналы закрыты, а активируемые напряжением K⁺ каналы открыты. V_m отвесно падает к своему значению покоя, проскакивает на мгновение и очень близко подходит к K⁺ равновесному потенциалу, прежде чем (7) реполяризованная мембрана закроет активируемые напряжением K⁺ каналы и V_m вернется к своему значению покоя.

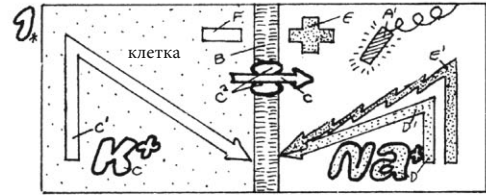
Сопоставьте фазы потенциала действия (ниже) с соответствующими группами справа. Потенциал действия подчиняется принципу "все или ничего"; его величина ограничена K⁺ равновесным потенциалом (нижняя часть) и Na⁺ равновесным потенциалом (верх). Отметьте рефрактерный период, следующий за потенциалом действия, где порог становится бесконечным и медленно возвращается к нормальному. Это явление возникает частично потому, что медленные ворота K⁺ каналов все еще открыты, но что еще более важно, - потому что медленные ворота Na⁺ каналов все еще закрыты, что инактивирует Na⁺ каналы, делая их нечувствительными, пока медленные ворота не откроются.



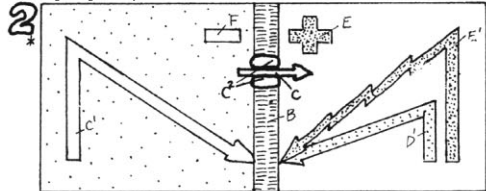
ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ А
ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ С
Пороговый потенциал В
Na⁺ ПОТЕНЦИАЛ РАВНОВЕСИЯ D
K⁺ ПОТЕНЦИАЛ РАВНОВЕСИЯ С



СЛАБЫЙ СТИМУЛ A'

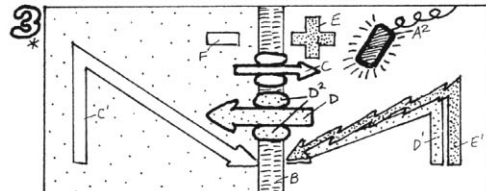


подпороговый потенциал - утечка K⁺ увеличивает первопричину

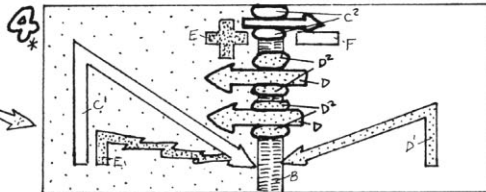


реполяризация - возврат к потенциалу покоя

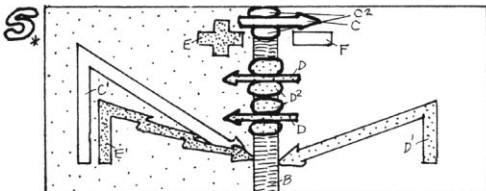
МОЩНЫЙ СТИМУЛ A'



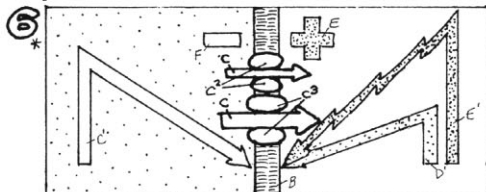
сверхпороговая деполяризация - больше Na⁺ каналов открывается



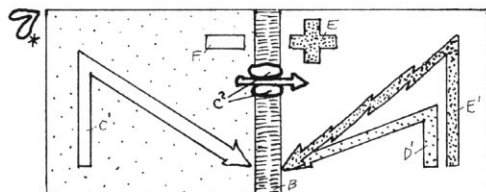
выше деполяризация - еще больше Na⁺ каналов открыто



деполяризация завершается при достижении равновесного потенциала Na⁺



K⁺ каналы открыты



возврат к потенциалу покоя

На развороте 17 описано, как деполяризация в определенном месте на мембране аксона приводит к формированию потенциала действия в этом месте. Но как только аксон возбуждается, происходит перемещение потенциала действия! Он быстро распространяется по всей длине аксона. Первая диаграмма в развороте показывает аксон с импульсом, расположенным в В и идущим слева направо. Возбужденная область В находится на пике потенциала действия, где полярность мембраны полностью изменена. Эта разница зарядов между возбужденными и невозбужденными областями аксона заставит заряд передвигаться по аксону. Для простоты мы опишем только движение положительного заряда. (Если та же логика будет применена к движению отрицательного заряда, то будет сделан тот же вывод.)

ВОЗБУЖДЕННЫЕ УЧАСТКИ ДЕПОЛЯРИЗУЮТ СМЕЖНЫЕ УЧАСТКИ, ПЕРЕДАВАЯ ВОЗБУЖДЕНИЕ

На внешней поверхности аксона положительный заряд притягивается к отрицательному заряду возбужденной области так, что смежные области, А и С, с обеих сторон теряют часть своего положительного заряда. Далее, на внутренней поверхности положительный заряд в В будет притягиваться к отрицательному заряду в смежных областях. Эти влияния смещают положительный заряд от внешней поверхности в А и С и добавляют положительный заряд ко внутренней поверхности. Конечный результат должен деполяризовать мембрану и в А, и в С. Но деполяризация стимулирует! Стимул является эффективным в С, но не в А, потому что А все еще приходит в себя после импульса, только что прошедшего здесь (т.е. А находится в состоянии рефрактерности). Проведение импульса по нерву похоже на искру, идущую вдоль бикфордова шнура. Высокая температура искры зажигает порошок в области перед ним. Искра не идет назад, потому что пройденный конец уже сожжен. В нерве импульс возбуждает область перед собой, высвобождая часть энергии, содержащейся в градиентах ионов; обратного хода нет из-за состояния рефрактерности. Если вы подожжете бикфордов шнур в середине, то искра пойдет в обоих направлениях. Точно так же, если вы возбуждаете аксон в середине, импульс пойдет в обоих направлениях (в обе стороны от источника возбуждения).

ЧЕМ ТОЛЩЕ АКСОНЫ, ТЕМ ВЫШЕ СКОРОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ

Аксоны отличаются по диаметру, а также длине. Чем больше диаметр, тем быстрее этот нерв проводит импульсы. Это происходит потому, что скорость проведения зависит, прежде всего, от того, как далеко электрические эффекты распространяются от места приложения деполяризующего импульса. Чем дальше они доходят, тем быстрее отдаленные области становятся возбужденными. Эти электрические эффекты распространяются движением заряда (т.е. электрическим током) в аксоне, следовательно, чем более узкий аксон, тем более устойчивым он становится к этим движениям. В результате электрические изменения, вызванные потенциалом действия в узком аксоне, ограничены смежными областями; скорость проведения является невысокой.

Быстрые рефлексы требуют быстрого проведения импульса по нервам. Беспозвоночные достигают быстрых реакций при помощи очень толстых аксонов нерва. Однако их поведение несложно, и они не требуют очень много таких аксонов. Но позвоночные имеют сложное поведение и требуют еще больше аксонов. Если бы они все были толстыми, то они были бы тяжелы и создали бы проблему с укладкой (см. ниже). Проблема решается путем сохранения диаметров аксона маленькими и при помощи другого средства, *миелиновых оболочек*, позволяющих достигнуть высоких скоростей проведения.

ЗАДАНИЯ: Для Na⁺ (В), положительных (Е) и отрицательных зарядов (F) используйте те же цвета, что и на предыдущем развороте. С и D должны быть темными, G и H – светлыми.
1. Раскрасьте верхний блок, начиная с правой стороны, где изображен потенциал покоя, и двигайтесь влево.

ПЕРЕДАЧА НЕРВНЫХ ИМПУЛЬСОВ

МИЕЛИНОВЫЕ ОБОЛОЧКИ УСКОРЯЮТ ПЕРЕДАЧУ ИМПУЛЬСОВ ТОНКИМИ НЕЙРОНАМИ

Большинство аксонов заключено в белую жировую миелиновую оболочку, размещенную с промежутками, называемыми *перехватами Ранвье*. Эти перехваты отстоят друг от друга на расстояние приблизительно в 1–2 мм, и они – единственные места, где аксон сообщается с внешним раствором голой мембраной. Миелиновые оболочки образованы спутниковыми клетками Шванна, обернутыми по спирали вокруг аксонов; оболочка состоит из слоев непроницаемых для ионов мембран шванновских клеток. (В центральной нервной системе миелиновые оболочки образованы *олигодендроглиоцитами*, а не шванновскими клетками)

Проведение импульса в миелинизированных и немиелинизированных аксонах отличается, потому что миелиновые оболочки изменяют распределение заряда вдоль аксона. В центральных областях положительные и отрицательные заряды отделены тонкой плазматической мембраной; они достаточно близки, чтобы частично нейтрализовать друг друга. Между узлами миелиновая оболочка, которая может содержать целых 300 плотно упакованных мембран, создает намного большее расстояние между внутри- и внеклеточным зарядом, и частичная нейтрализация значительно уменьшается. В результате для данного мембранного потенциала, скажем, –70 мВ, будет намного меньше заряда, накопленного в межцентральных областях (вдоль оболочки между перехватами), чем в перехватах. Точно так же это потребует намного меньшего изменения заряда для деполяризации между перехватами. Таким образом, когда перехват возбужден, он быстро деполяризует смежную межцентральный область, и его хватает для распространения намного дальше, к следующему перехвату. Соседний перехват становится деполяризованным, и импульс перепрыгивает с перехвата на перехват. Межцентральный область не становится возбужденной, потому что деполяризация "разделена" многими мембранами, сложными последовательно, а также потому что Na⁺ каналы в межцентральных областях очень немногие или нет вовсе. Эти факторы приводят к более быстрому проведению, потому что импульс теперь перепрыгивает с перехвата на перехват и не должен ждать возбуждения каждого (межперехватного) участка мембраны. Нервы позвоночных часто содержат некоторое количество тонких, медленно проводящих, немиелинизированных нервов, смешанных с быстрее проводящими миелинизированными.

МИЕЛИНИЗИРОВАННЫЕ НЕРВНЫЕ ВОЛОКНА ЭКОНОМЯТ МЕСТО И ЭНЕРГИЮ

Миелиновые оболочки важны. Когда они разрушаются при приводящих к инвалидности заболеваниях, таких как рассеянный склероз и синдром Гийена-Барре, большое количество симптомов связаны именно с прекращением или уменьшением скорости проведения импульсов. В нормальных аксонах миелиновые оболочки экономят пространство. Это проиллюстрировано вычислениями, показывающими, что, если бы быстро проводящие аксоны млекопитающих вынуждены были бы выполнять свою работу без миелиновых оболочек, они должны были бы быть в 38 раз толще – например, без миелина 1-миллиметровый нерв будет иметь диаметр 38 мм – почти 4 см! Кроме того, миелиновые оболочки помогают сохранять энергию. Путем ограничения трансмембранных перемещений ионов в перехваты Ранвье миелиновая оболочка минимизирует уменьшение Na⁺ и K⁺ градиентов раз при каждой активации нерва. Следовательно, меньше энергии требуется, чтобы восстановить эти градиенты.

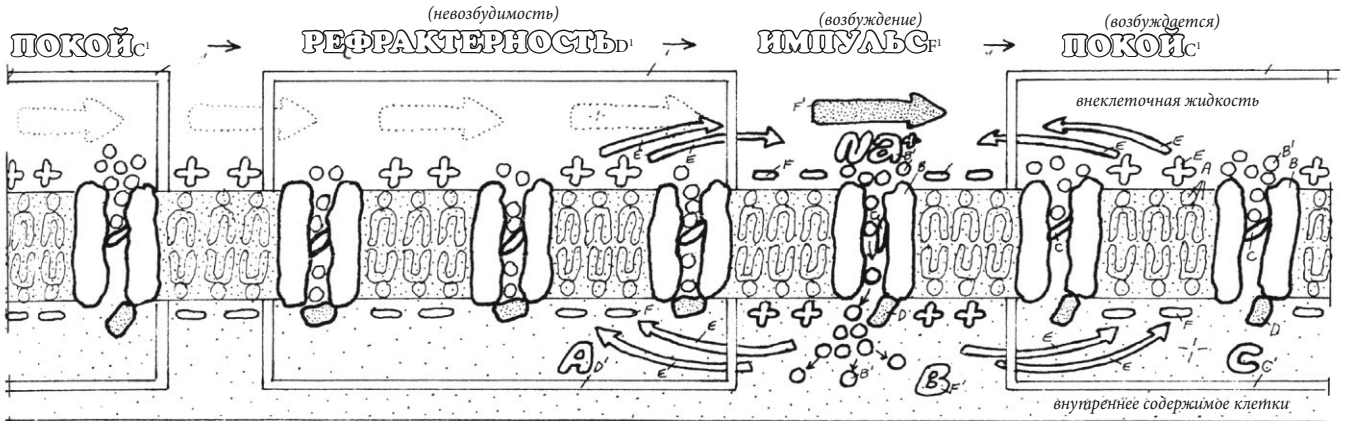
2. Вверху раскрасьте разрез миелинизированного аксона, затем переходите к его продольному изображению ниже. Несмотря на особый цвет, миелиновая оболочка (H) является всего лишь сплюсненной мембраной шванновской клетки (G) (т.е. это миелиновая оболочка – не отдельная структура, а часть шванновской клетки).

НЕМИЕЛИНИЗИРОВАННЫЙ АКСОН



МЕМБРАНА АКСОНА^A
Na КАНАЛ^B, **ИОНЫ**^C
БЫСТРЫЕ ВОРОТА^D
МЕДЛЕННЫЕ ВОРОТА^E
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД^F
ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД^F
НЕРВНЫЙ ИМПУЛЬС^F

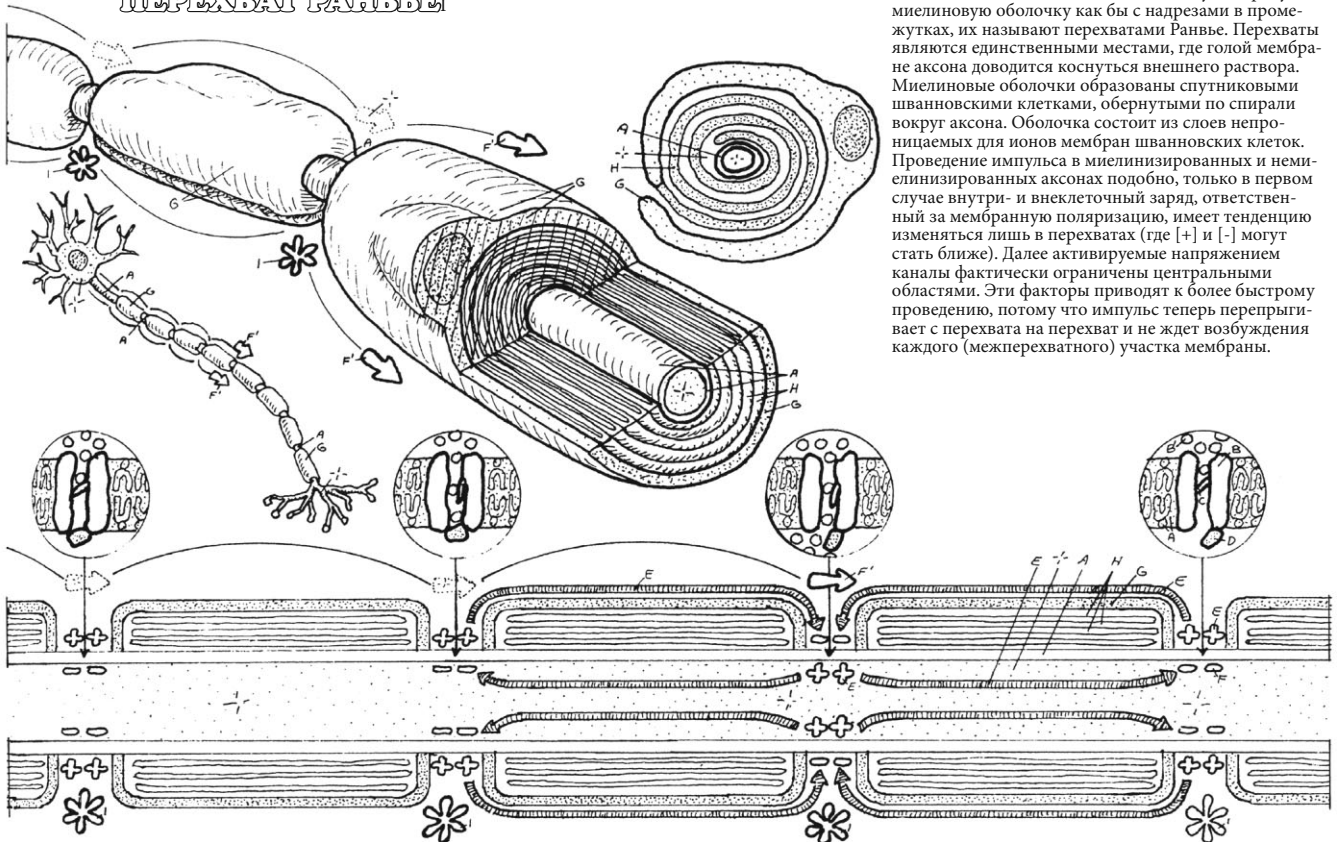
Как только аксон возбужден, импульс сразу же распространяется по всей его длине. Область В ниже демонстрирует участок аксона, который возбужден и находится на пике потенциала действия, где мембранная полярность полностью изменена. Следуйте за потоком [+] заряда от смежной мембранной области С и к ней. Поскольку [+] заряд притягивается к [-] заряду, он уходит с внешней поверхности и стремится к внутренней поверхности в С. Оба эффекта деполаризуют мембрану в С. Но деполаризация стимулирует! Продвигающийся импульс (В) стимулирует мембрану перед собой (С), но не область позади (А), потому что та область находится в состоянии рефрактерности.



МИЕЛИНИЗИРОВАННЫЙ АКСОН

ШВАННОВСКАЯ КЛЕТКА
МИЕЛИНОВАЯ ОБОЛОЧКА
ПЕРЕХВАТ РАНИЕ

Большинство аксонов заключено в белую жировую миелоновую оболочку как бы с надрезами в промежутках, их называют перехватами Ранье. Перехваты являются единственными местами, где голый мембрана аксона доводится коснуться внешнего раствора. Миелоновые оболочки образованы спутниковыми шванновскими клетками, обернутыми по спирали вокруг аксона. Оболочка состоит из слоев непроницаемых для ионов мембран шванновских клеток. Проведение импульса в миелинизированных и немиелинизированных аксонах подобно, только в первом случае внутри- и внеклеточный заряд, ответственный за мембранную поляризацию, имеет тенденцию изменяться лишь в перехватах (где [+] и [-] могут стать ближе). Далее активизируемые напряжением каналы фактически ограничены центральными областями. Эти факторы приводят к более быстрому проведению, потому что импульс теперь перепрыгивает с перехвата на перехват и не ждет возбуждения каждого (межперехватного) участка мембраны.



Нервные импульсы передаются и вдоль аксонов, и от клетки к клетке. Передачу от нейрона к нейрону, от нерва к мышце или от нерва к железе называют синаптической передачей, а места этой передачи называют *синапсами*. Типичный синапс состоит из терминали аксона – *пресинаптической клетки* – в тесном контакте с мишенью – *постсинаптической клеткой* (нейрон, мышца или железа). Расстояние между этими двумя клетками в синапсе составляет приблизительно 20 нм (1 нм = 1 миллионная часть мм), и пространство между ними называют *синаптической щелью*.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ХИМИЧЕСКОЙ ТРАНСМИССИИ

В некоторых случаях передача является электрической; приходящий импульс вызывает ток иона через промежуток, отделяющий эти две клетки, и вызванные электрические процессы деполяризуют и стимулируют постсинаптическую клетку. Чаще же передача совершенно не такая, а химическая, посредством вещества под названием *медиатор* (*нейромедиатор*). Эта структура позволяет передачу только в одном направлении: от пресинаптической клетки – к постсинаптической.

Последовательность событий в химической передаче следующая.

1. Потенциал действия открывает Ca^{++} каналы. Импульс прибывает в терминаль пресинаптического аксона и деполяризует *пресинаптическую мембрану*. Эта деполяризация открывает Ca^{++} каналы в пресинаптической мембране; возникает ток Ca^{++} по его градиенту снаружи клетки, где его концентрация высока, внутрь, где она очень низка.

2. Ca^{++} вызывает высвобождение медиатора в синаптическую щель. Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{++} вызывает слияние синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной. Этот процесс, названный *экзоцитозом*, высвобождает нейромедиаторы, находящиеся в пузырьках (везикулах), в синаптическую щель.

3. Медиатор активирует постсинаптические рецепторы. Молекулы нейромедиатора, дифундировав через синаптическую щель, связываются на постсинаптических мембранах с белками, называемыми *рецепторами*. Время, требуемое для этого распространения на это очень короткое расстояние, незначительно (меньше чем микросекунда).

4а. Некоторые рецепторы непосредственно открывают ионные каналы. Связывание медиатора с рецептором вызывает открытие определенных *постсинаптических ионных каналов*. В этом случае каналы являются частью самого рецептора. Здесь время между возбуждением нервного окончания и открытием каналов (*синаптическая задержка*) минимально – приблизительно 0,5 мс. Эта задержка возникает прежде всего из-за времени, требуемого для высвобождения нейромедиатора.

4б. Другие рецепторы активируют вторичные посредники / ферменты. В этом случае, когда открытие каналов производится вторичными посредниками (разворот 13), синаптическая задержка может быть значительно большей – до 1 секунды, или в 2000 раз дольше, чем при прямом воздействии на канал.

5а. Некоторые ионные каналы могут возбуждать (ВПСП). Поток ионов идет через открытые каналы, и, если открываются *возбуждающие каналы*, постсинаптическая мембрана деполяризуется. Постсинаптический мембранный потенциал, сгенерированный в этом случае, называют *ВПСП (возбуждающий постсинаптический потенциал)*.

Эта деполяризация (ВПСП) стимулирует потенциал-активируемые каналы, смежные с синаптической областью. Если активируется достаточно этих каналов, постсинаптическая клеточная мембрана становится возбужденной и импульс распространяется из синаптической области по поверхности постсинаптической клеточной мембраны тем же электрическим механизмом, что и импульс на пресинаптическом аксоне. ВПСП, как правило, длится дольше, чем потенциал действия. Когда несколько

СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА

импульсов поставляются терминалю аксона с высокой частотой, они могут суммироваться, давая суммарный ВПСП, который выше, чем ВПСП, возникающий при действии одиночного импульса. Точно так же могут суммироваться ВПСП, вызванные потенциалами действия, прибывающими одновременно в смежные синапсы.

5б. Другие каналы вызывают торможение (ТПСП). Если открытые каналы являются тормозными, постсинаптическая мембрана *гиперполяризуется*. Теперь мембранный потенциал, сгенерированный на постсинаптической мембране, называют ТПСП (*тормозной постсинаптический потенциал*), потому что гиперполяризация распространяется к смежным потенциал-активируемым каналам, затрудняя их ответ на стимул (деполяризацию) из любого другого источника (т.е. происходит торможение).

ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ КАНАЛЫ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫМИ

В обоих случаях (ВПСП и ТПСП) постсинаптические каналы отличаются от обычных потенциал-управляемых каналов, имеющихся в других частях мембран нерва и мышечной клетки. Постсинаптические каналы не активируются деполяризацией; вместо этого активация произойдет, только если определенное вещество свяжется с их особым рецептором. После того как они активированы химически, они *производят* электрическую деполяризацию (гиперполяризацию), требуемую, чтобы возбудить (ингибировать) обычные активируемые напряжением каналы, расположенные в прилегающих участках. **ВПСП: Na^+ ВХОДИТ**

Что отличает "возбуждающий" канал на постсинаптической мембране от "тормозного"? Все это зависит от того, какие ионы свободно проходят через канал. В типичном возбуждающем синапсе химически активированные каналы проницаемы как для Na^+ , так и для K^+ . Больше Na^+ входит в клетку, чем K^+ выходит потому, что градиент (электрический + концентрационный) больше для Na^+ . В результате суммарный положительный ток имеет входящее направление, и постсинаптическая мембрана деполяризуется. Возникает ВПСП.

ТПСП: K^+ ВЫХОДИТ, Cl^- ВХОДИТ

В тормозном синапсе медиатор реагирует с постсинаптической мембраной и открывает химически активируемые каналы, которые проницаемы к K^+ или Cl^- , но не Na^+ . K^+ выходит из клетки; перемещение Cl^- может способствовать этому, но оно обычно более ограничено, потому что его градиент меньше. Таким образом, суммарный положительный ток имеет выходящее направление, а постсинаптическая мембрана становится более поляризованной (гиперполяризованной). Возникает ТПСП, затрудняющий деполяризацию мембраны любым возбуждающим импульсом. Постсинаптическая клетка тормозится.

РАЗНЫЕ СИНАПСЫ, РАЗНЫЕ И МЕДИАТОРЫ

Не все синапсы похожи. Те, которые находятся в нервно-мышечных соединениях, между нервом и скелетной мышцей, используют ацетилхолин как нейромедиатор; они всегда являются возбуждающими. Те, которые находятся в висцеральных органах (т.е. вегетативных синапсах – развороты 20; 29), используют норадреналин или ацетилхолин и являются или возбуждающими, или тормозными. Синапсы, находящиеся между нейроном и другим нейроном в центральной нервной системе, бывают самыми различными; они используют множество нейромедиаторов (разворот 87).

ИНАКТИВАЦИЯ МЕДИАТОРОВ

Действие нейромедиатора не сохраняется в течение долгого времени, потому что он постоянно удаляется из синаптической щели или ферментативной деградацией, или обратным захватом нервными окончаниями. Постоянная реакция постсинаптической клетки может быть получена только постоянной поставкой импульсов к синаптическому окончанию.

ЗАДАНИЯ: Для J и K используйте те же цвета, что на предыдущем развороте, а для C – более темный цвет.

1. Начните сверху.

2. Раскрасьте последовательность ВПСП слева. Это увеличенная схема (где, по сравнению с центральной верхней иллюстрацией, добавлены структуры, принимающие участие в процессе). Пока

не закончите стадию 1, к стадии 2 не переходите. Хотя только стадия 1 полностью размечена ярлычками, вам нужно будет оформить все четыре примера. (Ярлычки добавляются в остальные три примера только по мере необходимости).

3. Для последовательности ТПСП проделайте все то же самое.

КАЛЬЦИЙ (Ca^{2+}):
СИНАПТИЧЕСКИЕ ВЕЗИКУЛЫ:
ПРЕСИНАПТИЧЕСКАЯ
МЕМБРАНА F'
ПОСТСИНАПТИЧЕСКАЯ
МЕМБРАНА G
МЕДИАТОР H

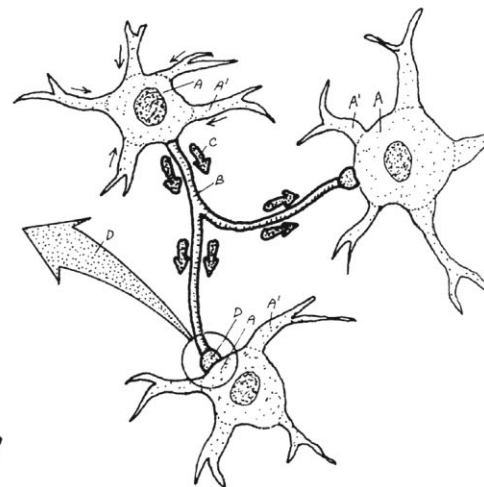
Когда импульс прибывает в терминаль, он открывает потенциал-чувствительные Ca^{2+} каналы, и Ca^{2+} входит в клетку. Поступление Ca^{2+} вызывает слияние пузырьков с пресинаптическими клеточными мембранами, высвобождая медиатор (экзоцитоз). Медиатор распространяется через синаптическую щель и открывает химически активируемые каналы; результатом чего может быть или возбуждение, или торможение.

СИНАПТИЧЕСКАЯ ЩЕЛЬ

+ ЗАРЯД_A
 - ЗАРЯД_K

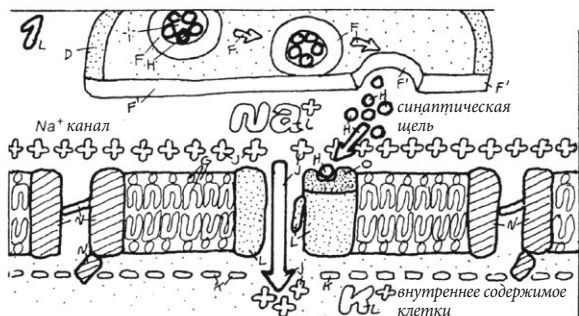
ХИМИЧЕСКИ АКТИВИРУЕМЫЙ КАНАЛ
ПРОНИЦАЕМЫЙ ДЛЯ Na^+ и K^+
ПРОНИЦАЕМЫЙ ДЛЯ Cl^- и K^+
РЕЦЕПТОР
ПОТЕНЦИАЛ-АКТИВИРУЕМЫЙ КАНАЛ

ТЕЛО НЕЙРОНА A И **ДЕНДРИТ A'**
АКСОН B
НЕРВНЫЙ ИМПУЛЬС C
СИНАПТИЧЕСКАЯ ТЕРМИНАЛЬ D

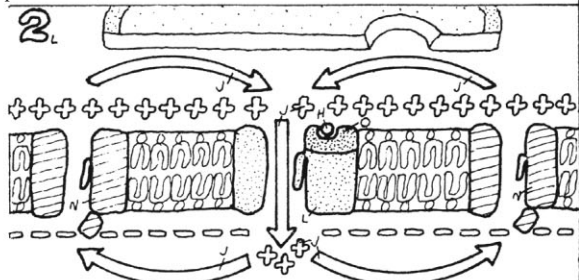


Передача нервных импульсов от аксона нерва до нейрона или от аксона нерва до мышцы (или железы) очень схожа. Аксон (или его коллатерали) заканчивается в специализированной терминали очень близко к клетке-мишени. Нервное окончание готово к действию; оно содержит много маленьких пузырьков (везикул), заполненных нейромедиаторами.

ВОЗБУЖДАЮЩИЙ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ (ВПСП)



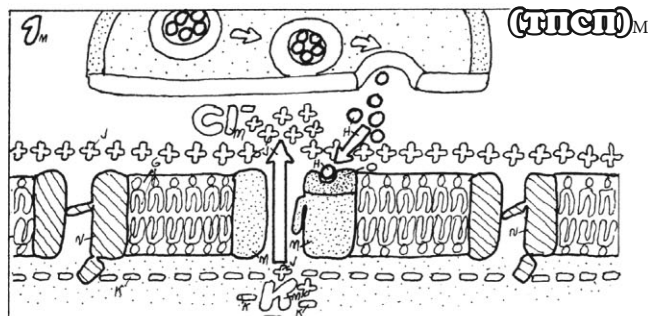
В возбуждающем синапсе (химическом) медиатор реагирует с постсинаптической мембраной и открывает химически активируемые каналы, которые проницаемы как для Na^+ , так и для K^+ . Больше Na^+ входит в клетку, чем K^+ выходит, так как градиент (электрический + концентрационный) больше для Na^+ .



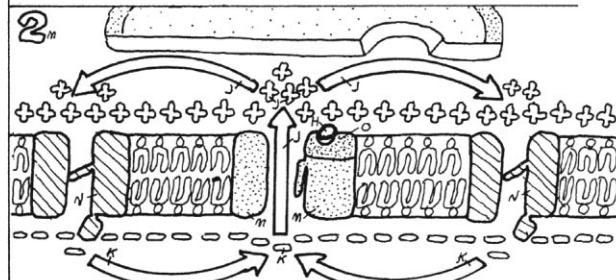
В результате суммарный ток положительных зарядов направлен внутрь, и постсинаптическая мембрана деполяризуется. Эта деполяризация достаточно сильна, чтобы стимулировать активируемые напряжением каналы на смежных частях постсинаптической клеточной мембраны. Эти области становятся возбужденными, и возбуждение передается по всей поверхности клеток тем же электрическим механизмом передачи, что описан на развороте 18.

ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЙ

ТОРМОЗНОЙ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ



В тормозном синапсе медиатор реагирует с постсинаптической мембраной и открывает химически активируемые каналы, которые проницаемы для K^+ или Cl^- , но не Na^+ . K^+ выходит из клетки, но движение Cl^- ограничено, потому что его градиент намного меньше.



В результате суммарный положительный ток имеет входящее направление, и постсинаптическая мембрана становится еще более поляризованной (гиперполяризованной). Эта гиперполяризация достаточно сильна, чтобы распространиться к смежным частям постсинаптической мембраны (содержащей Na^+ каналы), затрудняя деполяризацию мембраны любым возбуждающим импульсом. Постсинаптическая клетка тормозится.

ГИПЕРПОЛЯРИЗУЮЩИЙ

На развороте 19 мы видели, что синаптическая передача следовала за Ca^{++} -стимулируемым высвобождением нейромедиаторов из везикул в синаптическую щель. Высвобождение медиатора не происходит равномерно по пресинаптической поверхности; скорее существуют предпочтительные области, названные *активными зонами*, где пузырьки, каналы и рецепторы собираются вместе. На этом развороте мы занимаемся изучением этих процессов в нервных окончаниях более подробно. Несмотря на то, что мы используем наиболее широко изученный синапс, нервно-мышечное соединение, как удобный пример, общая схема относится к большинству быстродействующих синапсов.

СВЯЗЬ ВЕЗИКУЛ С ПОТЕНЦИАЛОМ ДЕЙСТВИЯ

Синтез ацетилхолина (АХ) в цитозоле. Медиатор *ацетилхолин* (АХ) синтезируется в цитозоле комбинацией *ацетата* и *холина*. Ацетат образован в процессе обычного метаболизма и сначала реагирует с коферментом А (КоА), чтобы сформировать активированный *ацетил-КоА* (развороты 5; 6), который тогда с готовностью реагирует с холином, в присутствии определенного фермента образуя ацетилхолин.

Раствор АХ в везикулах концентрируется. После синтеза АХ поступает в пузырьки антипортным переносчиком, соединяющим транспорт медиатора в пузырек против градиента концентраций с транспортом H^+ по градиенту. Это требует значительного градиента H^+ между пузырьком и цитозолом, формируемого АТФ-зависимой протонной помпой.

Транспортировка заполненных вакуолей: синапсин и SNARE. Наиболее нагруженные пузырьки остаются в резерве; они фиксируются около активной зоны белком, синапсином I, который прикрепляет их к нитям актина. Другие нагруженные пузырьки "пристыкованы" в активных зонах пресинаптической мембраны. Они, как полагают, состыковываются в этих определенных местоположениях из-за взаимодействий семейства мембранных белков под названием SNARE: комплексы v-SNARE на мембране *пузырька* соединяются с комплементарными t-SNARE на своих *целевых* мембранах – в этом случае цель находится в активной зоне. Это взаимодействие гарантирует, чтобы пузырьки состыковались в правильном местоположении.

Цитозольные белки необходимы для разрыва мембраны. Пузырек высвобождает свое содержимое в синаптическую щель, когда он соединяется с плазматической мембраной. Это произойдет, только когда двойные слои липида будут находиться в 1,5 нм друг от друга – намного ближе, чем состыковочное расстояние. Это облегчается рядом цитозольных стыковочных белков, активируемых после начальной стыковки. То, как они функционируют, не ясно. Пузырек, содержа многочисленные молекулы АХ, теперь установлен и ждет увеличения внутриклеточного Ca^{++} , чтобы растворить мембрану и высвободить содержимое в синаптическую щель.

Наше описание стыковки и мембранного слияния является довольно общим. Это относится к большинству процессов экзоцитоза – например, к секреции белков. Однако в отличие от синаптической передачи, в некоторых из этих процессов слияние следует за стыковкой без какой-либо Ca^{++} регуляции.

БЫСТРОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ

Организация активной зоны ускоряет и без того быстрый ответ.

Пресинаптическая терминаль может передать импульсы через постоянное высвобождение АХ с высокой частотой. Чтобы не отставать от этих частот, все пре- и постсинаптические события должны сменять друг друга очень быстро. Это облегчается наличием уже состыкованных пузырьков. Каждый способен к высвобождению 5000 молекул АХ меньше чем за одну мс – огромное количество, которое не мог бы связать ни один рецептор или канал из тех, где эффект медиатора распространяется через цитозоль. Кроме того, быстрая реакция также требует организации активной зоны. Состыкованные пузырьки лежат в непосредственной близости от Ca^{++}

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ СИНАПС

каналов и от рецепторов АХ, находящихся изолированно в постсинаптической мембране непосредственно через синаптическую щель. Когда потенциал действия прибывает в нервное окончание и активирует Ca^{++} каналы, смежные стыковочные белки на мгновение подвергаются воздействию высоких концентраций Ca^{++} . Высокая концентрация рассеивается быстро, по мере того как Ca^{++} распространяется через цитозоль и связывается другими белками. Однако это выделение достаточно, чтобы непосредственно вызвать слияние мембран и высвобождение АХ.

Немного позже увеличение цитозольной концентрации Ca^{++} начинает играть другую роль. Это инициирует последовательность (через активированную кальмомодулином протеинкиназу (разворот 13)), где фосфорилируется синапсин, что заставляет его выпустить ограниченные запасные пузырьки, так, чтобы они могли двигаться в стыкующиеся положения.

Ацетилхолинэстераза прекращает ответ. Распространяющийся через щель высвобожденный АХ достигает клеточных рецепторов приблизительно за 2 мс. Когда две молекулы АХ связываются, канал рецептора открывается и остается открытым в течение приблизительно 1,5 мс. После того как АХ отделяется от рецептора, который он может связать снова, он подвергается действию быстрого фермента, ацетилхолинэстеразы (АХазы), находящегося в щели. АХ разделяется на два неактивных компонента, холин и ацетат. АХаза также разрушает некоторые АХ, прежде чем они впервые доберутся до рецептора, но начальный поток АХ столь большой, что это буквально сокрушает фермент и большая часть медиатора сохраняется.

РЕЦИРКУЛЯЦИЯ ВЕЗИКУЛ И МЕДИАТОРОВ

В любой момент времени может не хватить пузырьков или медиатора в терминали, чтобы не отставать от быстрого темпа синаптической секреции существенной продолжительности, и абсолютно не хватает времени, чтобы синтезировать больше. Проблема решается путем рециркуляции компонентов. Большая часть холина, отделенного от АХ, возвращается в терминаль с помощью котранспортера, соединяющего пассивный ток Na^+ в клетку с транспортом холина, активно движущимся в том же направлении. Освобожденные от груза пузырьки сначала становятся частью плазматической мембраны, затем вторично попадают в клетку путем эндоцитоза. Рождающаяся мембрана пузырька покрыта белком клатрином; мембранные молекулы клатрина связываются друг с другом и имеют тенденцию формировать пространственную структуру типа купола, что стимулирует инвагинацию мембраны. Другой белок, динамин, ответствен за образование перетяжки. Как только пузырек отпочковывается внутрь клетки, он теряет свою клатриновую оболочку и часто соединяется с большим пузырьком, эндосомой. Пузырьки, отпочковывающиеся от эндосомы, могут начать новый цикл заполнения АХ.

ТОКСИКОЛОГИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ СИНАПСОВ

Со всеми процессами, имеющими место при быстрых процессах в нервно-мышечном синапсе, неудивительно, что он уязвим для повреждающих препаратов и паралитических токсичных веществ. Некоторые из них обозначены в иллюстративных блоках.

Ботулинический токсин ухудшает состояние стыкующих белков, так, что АХ не высвобождается; яд североамериканского паука-ткача, более известного как черная вдова, высвобождает сразу весь АХ. Химическое оружие нервно-паралитического действия (табун, зарин, зоман), а также пестициды (паратион, малатион) ингибируют АХазу, фактически заполняя синаптическую щель медиатором, в то время как кураре (яд, которым южноамериканские индейцы смазывают стрелы) и бунгаротоксин (действующее вещество яда кобродоподобной змеи крайт) блокируют рецептор АХ, делая высвобождение АХ полностью неэффективным. Тетродотоксин (яд японской рыбы фугу) и сакситоксин (яд одноклеточных животных – динофлагеллят, которые при массовом размножении вызывают "красные приливы") блокируют Na^+ каналы, и потенциал действия не может достичь терминали.

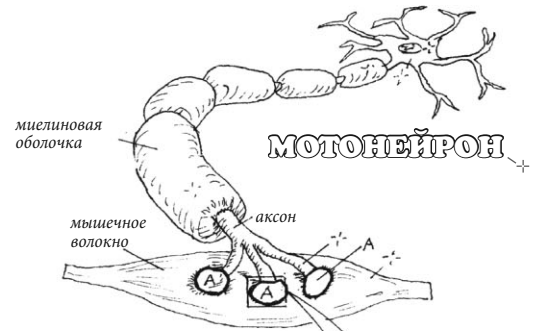
ЗАДАНИЯ: А, В и С – светлые.

1. Начните с мотонейрона сверху справа и переходите на пронумерованные ступени ниже.

2. Раскрасьте иллюстрацию распада мембраны, которая детализирует события на стадии 4 главной иллюстрации.

3. Раскрасьте токсическое поражение синапса.

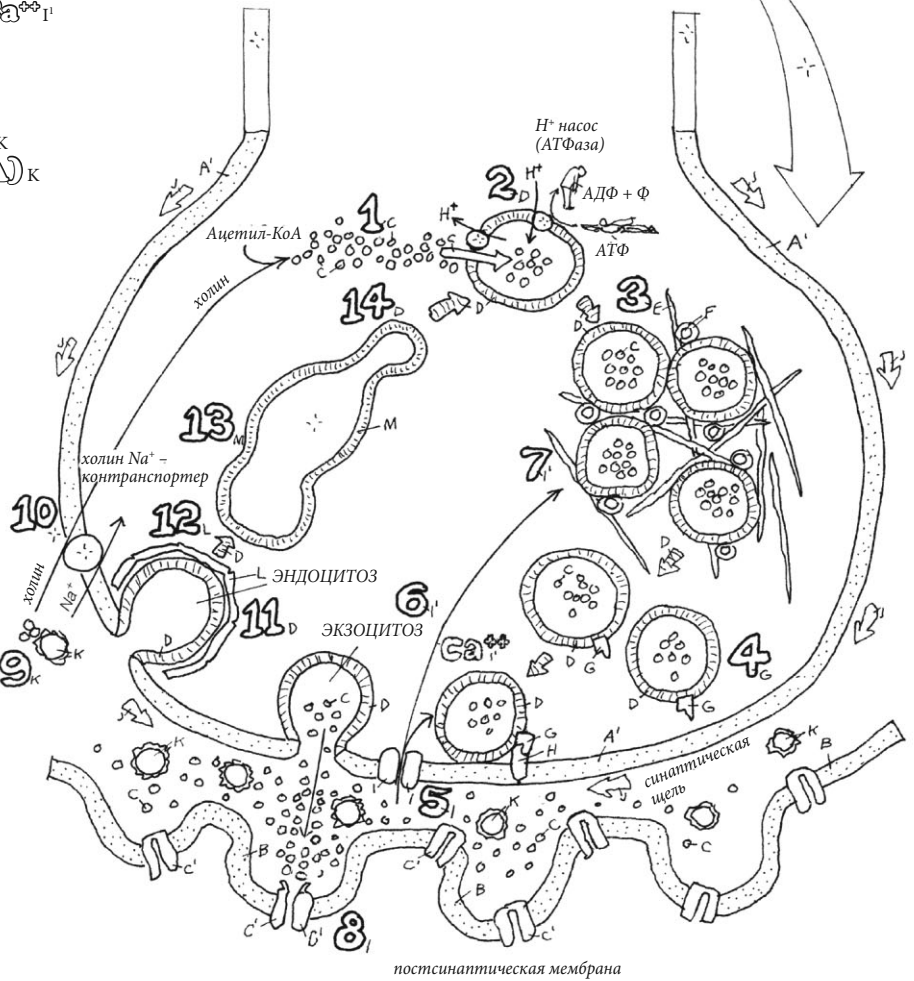
ТЕРМИНАЛЬ АКСОНА
ПРЕСИНАПТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА
НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ СИНАПС
ПОСТСИНАПТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА
АЦЕТИЛХОЛИН
СИНАПТИЧЕСКАЯ ВЕЗИКУЛА
АКТИНОВЫЙ ФИЛАМЕНТ
СИНАПСИН



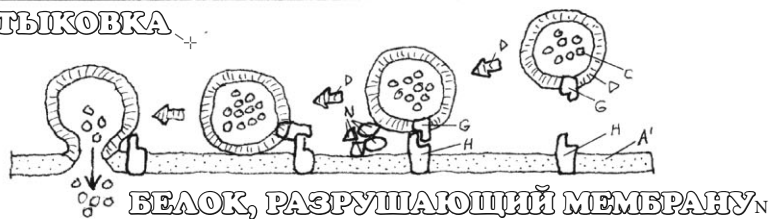
АКТИВНАЯ ЗОНА:
СТЫКОВОЧНЫЕ БЕЛКИ (v-SNARE)
СТЫКОВОЧНЫЕ БЕЛКИ (t-SNARE)
КАЛЬЦИЕВЫЙ КАНАЛ, Ca^{++}

НЕРВНЫЙ ИМПУЛЬС
РЕЦЕПТОР
АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗА
(АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗА)
КЛАТРИН
ЭНДОСОМА

Ацетилхолин (АХ) образован комбинацией ацетата и холина. Ацетат реагирует с коферментом А (КоА), формируя активированный ацетил-КоА, в свою очередь реагирующий с холином с образованием АХ (1). АХ заполняет пузырьки в помощью котранспорта, объединяющего активный транспорт АХ в пузырьки с пассивным транспортом H^+ . Это требует H^+ градиента между пузырьком и цитозолем, поддерживаемого АТФ-зависимым H^+ насосом (2). Депонированные пузырьки фиксируются около активной зоны белком, синапсином I, который связывает их с нитями актина (3). Другие пузырьки "состыкованы" в активных зонах пресинаптической мембраны. Они состыковываются в правильных местоположениях, потому что белковый комплекс v-SNARE на мембране вакуоли связывается с комплементарным комплексом t-SNARE на его целевой мембране (4). Потенциал действия в нервном окончании активирует Ca^{++} каналы и Ca^{++} течет в клетку (5). Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{++} запускает слияние мембраны и высвобождение АХ (6). Это также вызывает высвобождение депонированных пузырьков (7). АХ распространяется через щель, связывается с клеточными рецепторами и открывает канал приблизительно на 1,5 мс. (8). После того как АХ отделяется от рецептора, он обычно разделяется на холин и ацетат ацетилхолинэстеразой – ферментом, связанным с волокнами коллагена в синаптической щели (9). Большая часть холина оказывается возвращена в терминаль через котранспортер, соединяющий ток Na^+ (пассивно) с транспортом холина (активно) (10). Освобожденные от груза пузырьки сначала становятся частью плазматической мембраны, а затем вновь попадают в клетку эндоцитозом (11). Рождающаяся мембрана пузырька покрыта клатрином, который важен для инвагинации (12). После того как пузырек отпочковывается внутрь клетки, он теряет свою клатриновую оболочку и связывается с эндосомой (13). Пузырьки, отпочковывающиеся от эндосомы, начинают новый цикл загрузки АХ (14). Состыковка происходит, когда белковый комплекс вакуоли, v-SNARE, связывается с комплементарным t-SNARE на плазматической мембране. Слияние мембран произойдет только тогда, когда двойные слои липидов находятся на расстоянии 1,5 нм друг от друга, что намного ближе, чем расстояние состыковки. Это вызывается рядом цитозольных мембранных белков слияния, размещенных в мембране после начальной состыковки. Как они функционируют, не ясно.



СТЫКОВКА



БЕЛОК, РАЗРУШАЮЩИЙ МЕМБРАНУ

ТОКСИКОЛОГИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО СИНАПСА

БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН



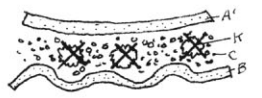
Разрушает стыкующие белки; АХ не образуется

ЯД ПЛУКА ЧЕРНАЯ ВДОВА



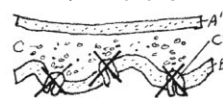
Высвобождает весь АХ

НЕРВНО-ПАРАЛИТИЧЕСКИЕ ГАЗЫ И ЯДЫ



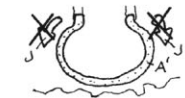
Буквально заполняет синаптическую щель медиатором

КУРАРЕ И БУНГАРОТОКСИН



Блокирует АХ рецепторы

ТЕТРОДОТОКСИН И САКСИТОКСИН



Блокировка Na^+ канала

Наше описание синаптической передачи показывает терминаль аксона, избилующую процессами, связанными с секрецией нейромедиаторов. Нейромедиаторы могут быть синтезированы в пределах терминали, белки и органеллы, требуемые для их синтеза, не могут. Среди них – метаболические ферменты, мембранные переносчики, насосы и каналы, белки, необходимые для экзоцитоза, митохондрии и синаптические пузырьки. Некоторые из этих структур перерабатываются, но рано или поздно все они деградируют и должны быть заменены. Аксон и терминаль не содержат рибосом, и единственный источник синтеза белка или формирования органелл находится в теле нейрона, которое может находиться на расстоянии до 1 метра (от спинного мозга до пальца ноги) от терминали. Эта зависимость от тела нейрона очевидна, когда аксон разъединен: отрезанная часть аксона (дальше всего от тела нейрона) деградирует, в то время как тело нейрона и прилежащий сегмент аксона остаются в живых.

Время, необходимое для переноса даже небольших белков на расстояние 1 метра, расстояние от спинного мозга до пальца ноги, препятствует нормальной жизнедеятельности; это заняло бы порядка 150 лет. Движения органелл случайным броуновским движением заняло бы еще больше времени. Вместо этого клетка использует более эффективный механизм для этих критически важных перемещений; он представляет собой взаимодействия перемещаемых продуктов клетки с *молекулярными моторными молекулами*, идущими вдоль "путей" из микротрубочек. Эта система внутриклеточного транспорта имеется в большинстве клеток; мы иллюстрируем ее на примере аксона, где ее необходимость представляется очевидной и где она была изучено подробно.

АКСОННЫЙ ТРАНСПОРТ ИМЕЕТ БЫСТРЫЕ И МЕДЛЕННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ

Аксональные транспортные механизмы способны к движению материала (груза) в *антероградном* направлении, от тела нейрона, или в *ретроградном* направлении, к телу нейрона. Кроме того, груз может двигаться с различными скоростями. Быстрые аксональные транспортные механизмы переносят органеллы и везикулы антероградно со скоростью 250–400 мм/день и ретроградно со скоростью 100–200 мм/день. Кроме того, существует промежуточный транспорт со скоростью 50 мм/день, а также *медленный транспорт*, несущий цитоскелетные белки со скоростью 2–4 мм/день. Используя быстрый компонент, мы видим, что наша далекая, 1-метровая поездка от спинного мозга до пальца ноги могла бы продлиться от 2,5 до 4 дней (не с такой скоростью, как нервный импульс, но не 150 лет же!).

МИКРОТРУБОЧКИ ПОСТРОЕНЫ ИЗ СУБЪЕДИНИЦ ТУБУЛИНА

Микротрубочки сделаны из белковых субъединиц, названных *тубулиновыми*, которые соединены вместе и формируют линейные нити, названные *протофиламентами*. Полная микротрубочка является цилиндром, образованным 13 параллельными протофиламентами (проиллюстрировано на развороте). Каждая субъединица тубулина в свою очередь состоит из двух меньших субъединиц, так называемых α -и β -тубулиновых, придающих тубулину полярность – имеется α -конец и β -конец. Эта осевая полярность сохраняется в собранной микротрубочке с α -и β -тубулинами, чередующимися вдоль цепочки так, чтобы один конец имел только α -тубулин, в то время как противоположный конец – β . Микротрубочки являются динамическими структурами; они могут расти в длину путем добавления тубулина или уменьшиться путем его удаления. И рост, и удаление обычно имеют место в одном конце, названном (+) конец, который, как думают, расположен с β -конца. Другой конец – (-) конец.

Способность собираться и демонтироваться является важным фактором, позволяющим микротрубочкам играть важную роль в орга-

низации клетки и в формировании митотического веретена клеточного деления. Торможение процесса разборки микротрубочек в митотическом веретене, например, привлекает основное внимание разработчиков лекарств от рака, таких как *колхицин* и *таксол*, предотвращающих клеточное деление. С другой стороны, некоторые микротрубочки естественно стабилизируются путем связывания с "кэспирующим" белком, блокирующим (+) конец. Стабильные микротрубочки являются основными компонентами, например, ресничек и жгутиков, где вместе с молекулярным двигателем они обуславливают способность этих органелл сгибаться.

В аксонах много микротрубочек направлены наружу от центра организации, расположенного в теле нейрона около базальной части аксона. Микротрубочки аксона ориентированы в том же направлении; (-) концы находятся ближе всего к телу нейрона, (+) заканчиваются ближе к терминали. Эти микротрубочки образуют пути для транспорта белков, пузырьков и органелл от тела нейрона до дистальных частей аксона и к терминали аксона.

МОТОРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ "ИДУТ" ПО МИКРОТРУБОЧКАМ

Молекулярные двигатели являются классом белковых АТФаз, которые могут связываться с микротрубочками или с нитями актина и перемещаться в единственном направлении вдоль трубочки (или нити). Двигатели, используемые в аксональном транспорте, принадлежат двум семействам: кинезины, всегда движущиеся к положительному концу микротрубочки, и *динеины*, идущие в противоположном направлении. Как правило, эти молекулы имеют две шаровидные головки и область хвоста. Главные области формируют циклические связи с трубочками, поскольку молекула претерпевает циклические изменения в структуре (форме), которые продвигают комплекс вперед. Одновременно область хвоста, которая присоединена к определенному белку, пузырьку или органелле, тащит свой груз. Эти движения требуют затрат энергии, поставляемой повторяющимися циклами расщепления АТФ в главной двигательной области.

КИНЕЗИН ДВИЖЕТСЯ К (+), А ДИНЕИН – К (-) КОНЦУ

В аксонах кинезин всегда идет с шагом 8 нм (размер одной субъединицы тубулина) от тела нейрона (антероградно) в направлении (+) конца. Очевидно, связывающий участок для кинезина асимметричен и ориентирован так, чтобы кинезин мог связаться только, когда он "повернут" в (+) направлении. Некоторые молекулы могут нести продукты клеточного обмена, такие как везикулы, содержащие Na^+ каналы, которые будут вставлены по пути в перехваты Ранье, в то время как другие могут нести митохондрии и синаптические пузырьки, предназначенные для терминали.

Динеин движется в противоположном направлении к телу нейрона; он несет факторы роста нервов и другие внеклеточные продукты, попавшие в клетку эндоцитозом. Кроме того, он несет старые мембранные компоненты от терминали до тела нейрона для рециркуляции. К сожалению, он также переносит патологические факторы, такие как столбнячный токсин и вирус полиомиелита.

МИОЗИНЫ "ИДУТ" ПО АКТИНОВЫМ ФИЛАМЕНТАМ

Третья семья молекулярных двигателей, *миозины*, перемещаются по нитям актина подобно кинезину и динеину, движущимся по микротрубочкам. Актин густо распределен по терминали аксона. Когда пузырек достигает начала терминали, он может продолжать свое перемещение связанным с миозиновым двигателем, идущим по нитям актина. Движение, производимое актином и миозином, изложено в следующей главе на примере мышцы.

ЗАДАНИЯ: G и H должны быть яркими.

1. Начните с частей длинного нейрона и раскрашивайте увеличенное изображение разреза нейрона, где показаны микротрубочки (D).

Раскрасьте увеличенное изображение цельной микротрубочки и одной из ее 13 протофиламентов с различающимися цветами (E и F).

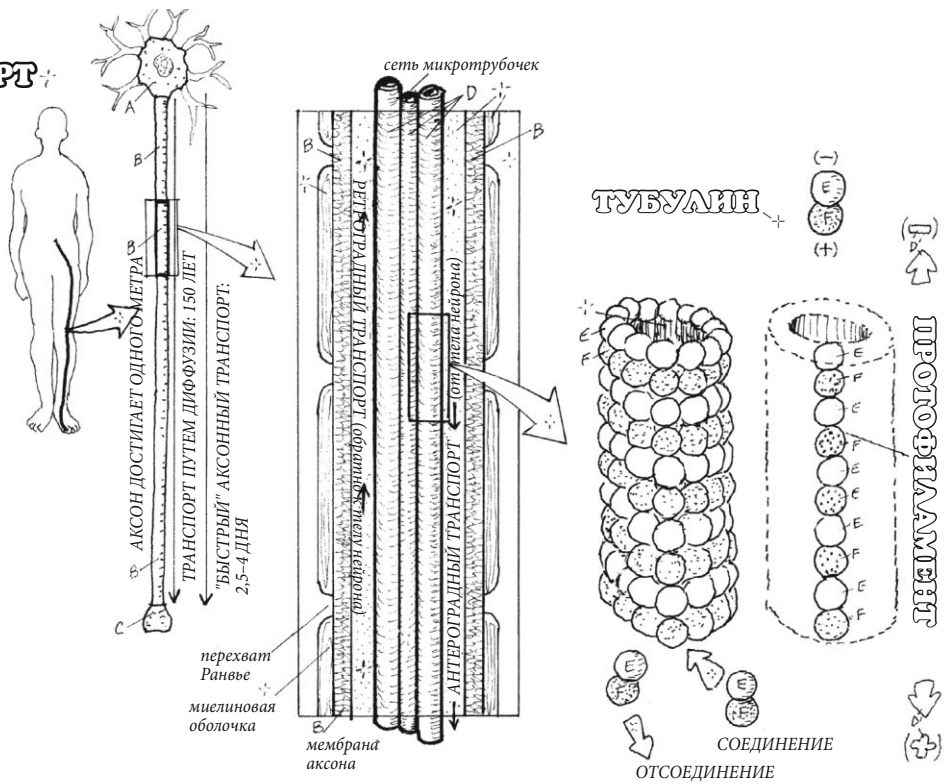
2. Раскрасьте транспортировку везикул и соответствующие иллюстрации на увеличенном нижнем конце аксона.

АКСОННЫЙ ТРАНСПОРТ ТЕЛО НЕЙРОНА АКСОН ТЕРМИНАЛЬ

Движения белков и вакуолей из их мест синтеза в теле нейрона к терминалам аксона, которые могут быть в удалении до 1 метра, происходят благодаря молекулярным моторным молекулам, несущим эти продукты вдоль "путей" из микротрубочек.

МИКРОТРУБОЧКА ПРОТОФИЛАМЕНТ А ТУБУЛИН Б ТУБУЛИН

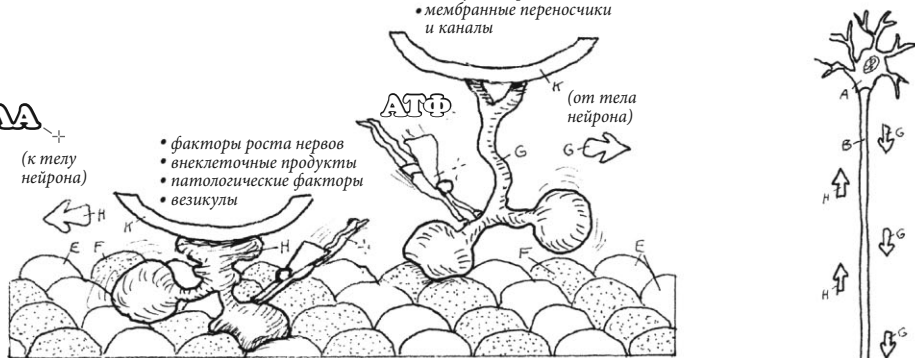
Микротрубочки состоят из белковых субъединиц, так называемого тубулина, которые соединены вместе, формируя линейные нити, называемые протофиламентами. Полная микротрубочка является цилиндром, образованным 13 параллельными протофиламентами. Каждая субъединица тубулина состоит из двух меньших субъединиц, названных α - и β -тубулином, придающих тубулину полярность: конец α и конец β . Эта осевая полярность сохраняется в собранной микротрубочке с α - и β -тубулинами, чередующимися вдоль цепочки так, чтобы один конец имел только α -тубулин, в то время как противоположный конец - β . Микротрубочки могут изменять свою длину путем присоединения или отщепления тубулина, обычно на (+) конце.



- белки
- везикулы и органеллы
- мембранные переносчики и каналы

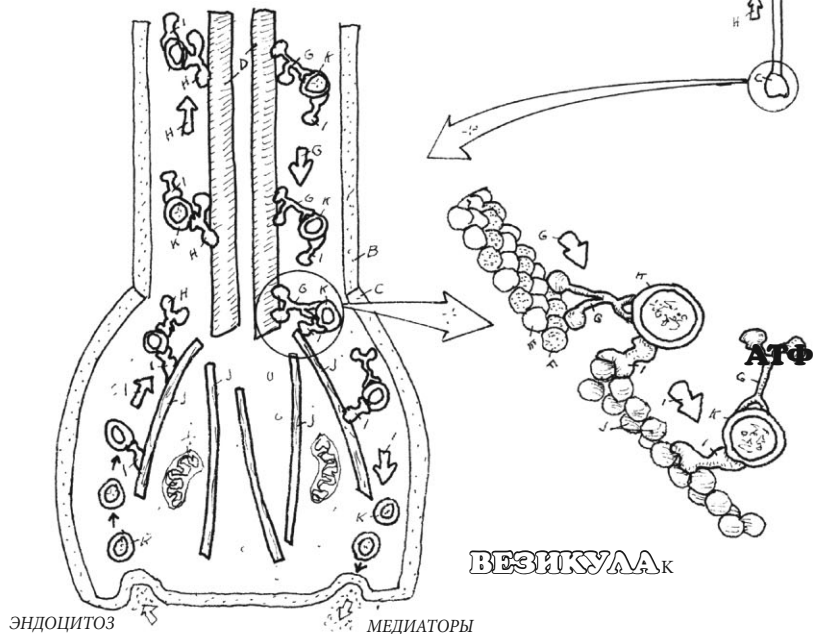
МОТОРНАЯ МОЛЕКУЛА КИНЕЗИН ДИНЕИН

Молекулярные двигатели, используемые в аксональном транспорте, принадлежат двум семействам: кинезины, перемещающиеся от тела нейрона к положительному концу микротрубочки, и динеины, идущие в противоположном направлении. Эти молекулы имеют две шаровидных головки и область хвоста. Главные области формируют циклические места связывания с трубочкой, поскольку молекула претерпевает циклические изменения в структуре (форме), которые продвигают комплекс вперед. Одновременно область хвоста, которая присоединена к определенному белку, пузырьку или органелле, тащит свой груз. Эти движения требуют затрат энергии, поставляемой повторяющимися циклами расщепления АТФ в главной двигательной области.



МИОЗИН АКТИНОВЫЙ ФИЛАМЕНТ

Когда везикула достигает начала терминали, она может продолжить свое перемещение связанной с двигателем миозина, идущим по нитям актина. Это выполнимо, если и миозин, и кинезин связаны с одним и тем же пузырьком. На микротрубочках кинезин несет пузырек вместе с присоединенным миозином, но когда пузырек добирается до актина, миозин оказывается главным транспортирующим белком, поскольку он несет пузырек вместе со связанным кинезином. Подобный совместный транспорт в ретроградном направлении может происходить на противоположно ориентированных нитях актина, когда пузырек связывает и миозин, и динеин.



Бьется ли сердце, моргает ли глаз, вдыхаем ли мы свежий воздух – все эти очевидные признаки жизни вызываются мышечным сокращением. Как мышцы сокращаются? Что-то внутри них должно двигаться, но что? Еще не так давно многие физиологи полагали, что мышцы совершают сокращение, потому что белки, из которых они фактически состоят, сокращаются – или путем сворачивания, или изменениями в расположении или диаметре винтовых молекул. В 1950-х было сделано поразительное открытие, что дело обстоит абсолютно не так. Правда лишь, что сокращающиеся структуры организма состоят из белка, но сокращение не происходит за счет белкового сворачивания. Вместо того чтобы изменять свои размеры, белки просто скользят друг вдоль друга и меняют свои относительные местоположения.

СОКРАЩЕНИЕ: АНИЗОТРОПНАЯ ЗОНА УКОРАЧИВАЕТСЯ, А ИЗОТРОПНАЯ – НЕТ

Важная подсказка пришла из предшествующих исследований попеременно-полосатой структуры живой скелетной мышцы, которая была изучена под оптическим микроскопом. Полосы локализируются в длинных волоконистых цилиндрах, называемых миофибриллами, управляющими длиной мышечной клетки. Мышечная клетка совершает сокращение, потому что сокращение совершают миофибриллы; они содержат сократительный аппарат. Каждая миофибрилла образована чередованием светлых и темных полосок под названием А и I-зоны. Эти зоны выстроены в линию, так, чтобы зона на одной миофибрилле была ближе всего к соответствующей зоне на соседней. Когда вы смотрите на целую клетку, вы видите полосы вместо шахматной доски. Когда мышца совершает сокращение, I зона сокращается, но А зона не изменяет размер. Тайна сокращения, казалось бы, заключалась в I зоне. Однако с появлением электронного микроскопа картина изменилась.

АКТИНОВЫЕ И МИОЗИНОВЫЕ ФИЛАМЕНТЫ – И ЕСТЬ СОКРАТИТЕЛЬНЫЙ АППАРАТ

Исследования с использованием электронного микроскопа показывают, что каждая миофибрилла содержит много волокон, называемых филаментами, идущими параллельно оси миофибриллы. Более толстые филаменты ограничены А зоной; другие, потоньше, как выясняется, возникают посреди зоны на Z линии (структура, расположенная перпендикулярно миофибрилле через I зону и соединяющая соседние миофибриллы).

Тонкие филаменты расположены по всей длине I зоны и части А зоны, где они накладываются (зажимаются, словно пальцы) в замок с толстыми филаментами. Следующий шаг должен идентифицировать филаменты и определить их роль в сокращении.

Химическая идентичность филаментов может быть определена при помощи концентрированных соляных растворов, которые выборочно извлекают мышечные белки. Когда извлечен белок, называемый актином, тонкие филаменты исчезают, а когда извлечен белок, называемый миозином, то исчезают толстые филаменты. Кроме того, когда клеточная мембрана разрушена и вещества, кроме этих двух белков, вымыты, толстые и тонкие филаменты остаются интактными, и мышца может все еще совершать сокращение (если ей предоставляют АТФ как источник энергии). Эти результаты подразумевают, что толстые и тонкие филаменты являются сократительным аппаратом клетки и что толстые филаменты сделаны из миозина, тонкие – из актина.

ФИЛАМЕНТЫ СКОЛЬЗЯТ ДРУГ ВДОЛЬ ДРУГА ВО ВРЕМЯ СОКРАЩЕНИЯ

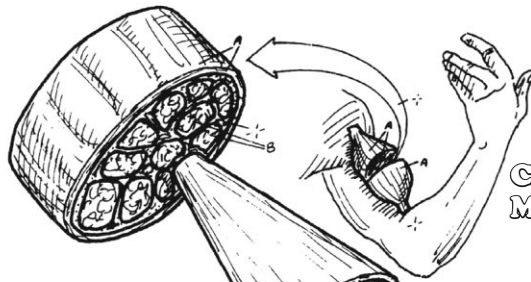
Широкая перевязка состоит из более легкой средней области (Н зона) с более плотными областями на каждой стороне. Более плотные края – то, где накладываются толстые миозиновые и тонкие актиновые филаменты; середина (Н зона) содержит только миозин. I зоны содержат только актин. Каждый раз, когда мышца или миофибрилла изменяют длину, или путем сокращения, или растяжения, ни миозиновые, ни актиновые филаменты не изменяют свою длину, и все же именно они – сократительный аппарат! Из этого следует, что они должны скользить друг вдоль друга, увеличивая область взаимного наложения во время сокращения и уменьшая ее во время растяжения. Во время сокращения I зона уменьшается, поскольку все больше филаментов актина вводится в область наложения с миозином. А зона не может измениться, потому что она отражает длину филаментов миозина, которая является инвариантной. Однако, если эта картина правильна, вы можете ожидать, что I зона уменьшится при сокращении и удлинится при растяжении. И это так!

Поскольку двигательная сила для сокращения обеспечивается актиновыми и миозиновыми филаментами, скользящими друг относительно друга, должны быть некоторые "соединительные" элементы, позволяющие им взаимодействовать. Эти поперечные мостики, состоящие из шаровидных головок миозина (см. рис.), обсуждаются на следующем развороте.

ЗАДАНИЯ: G и H должны быть темными.

1. Начните сверху, со скелетной мышцы (A), и спускайтесь вниз по правой части страницы, к ее молекулярным структурам. Обратите внимание, что конечная поверхность каждого цилиндрического образца окрашивается в тот же цвет, что и его компоненты. Когда дойдете до миофибриллы, окрасьте в цвет С только название и концевые миофибриллы клетки (D). По всей длине окрашивайте миофибриллу в цвета каждой из лент сократительных элементов.

2. Раскрасьте иллюстрации сократительных элементов в левой части страницы. Имейте в виду, что первая иллюстрация имеет покажет, каким образом на самом деле два типа филаментов формируют ленты, которые вы раскрашивали ранее. Обратите внимание, что тонкие филаменты (E) на самом деле частично перекрывают анизотропную зону А. Этого нет на иллюстрации миофибриллы справа. Две нижние иллюстрации представляют собой вертикальное увеличение (проиллюстрирована активность мостиков) верхней иллюстрации, однако не показано никакого горизонтального увеличения. Z-линии (H) в то же время совпадают с верхней диаграммой.



СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ А **40% ОТ МАССЫ ТЕЛА А**

ПУЧОК ВОЛОКОН Б

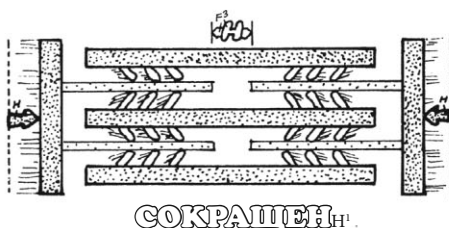
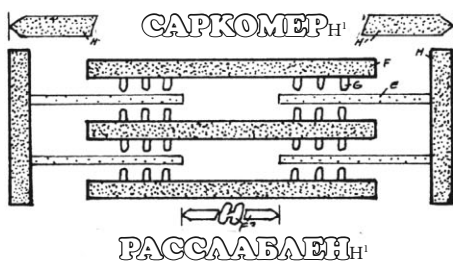
Цельные мышцы состоят из пучков цилиндрических, весьма удлиненных клеток, точнее мышечных волокон.

СОКРАТИТЕЛЬНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ

- А-АНИЗОТРОПНАЯ ЗОНА F²**
- ТОЛСТЫЙ ФИЛАМЕНТ F**
- ПОПЕРЕЧНЫЙ МОСТИК C**
- I ИЗОТРОПНАЯ ЗОНА E²**
- ТОНКИЙ ФИЛАМЕНТ E**
- H ЗОНА F³**
- Z ЛИНИЯ H**
- САРКОМЕР H¹**

Миофибриллы состоят из многократного повторения темных А и светлых I зон, которые ответственны за исчерченность (полосатость) скелетных мышц. Электронная микроскопия показывает более тонкие детали; как проиллюстрировано в двух следующих диаграммах, каждое волоконце составлено из толстых и тонких нитей. Толстые филаменты управляют длиной связки; тонкие филаменты пробегают по всей длине I и по периферической части А, но не по центральной H зоне. Тонкие филаменты фиксируются в центре перевязки Z линией. Эту часть миофибриллы (длиной 2,5 микрон) между двумя Z линиями называют саркомером. Толстые и тонкие филаменты взаимодействуют через поперечные мостики, которые представляют собой расширения толстых филаментов. Поперечным мостикам дают отдельный цвет в целях идентификации.

В процессе сокращения мышцы I зона сокращается, и H зона сокращается также, но длина А зоны не изменяется. Таким образом, ни толстые, ни тонкие филаменты не изменяют длины; они просто скользят вдоль друг друга, увеличивая область наложения.

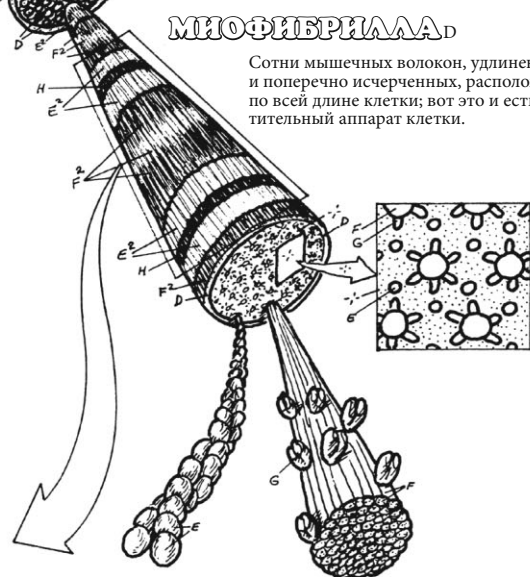


КЛЕТКА (МЫШЕЧНОЕ ВОЛОКНО) C

Клетки (мышечные волокна) в диаметре бывают от 5 до 100 мкм, длина же превышает толщину в тысячи раз, поскольку одно волокно может простираться от одного конца кости до другого.

МИОФИБРИЛЛА D

Сотни мышечных волокон, удлиненных и поперечно исчерченных, расположены по всей длине клетки; вот это и есть сократительный аппарат клетки.



АКТИНОВЫЙ ФИЛАМЕНТ (ТОНКИЙ) E

Тонкие филаменты представляют собой высоко организованные белковые молекулы актина.

МИОЗИНОВЫЙ ФИЛАМЕНТ (ТОЛСТЫЙ) F

Толстые филаменты представляют собой высоко организованные белковые молекулы миозина.

МОЛЕКУЛА АКТИНА F¹

Актиновые молекулы напоминают группы (ок. 4 нм в диаметре). В тонких филаментах они соединены наподобие двух ниток бус, причем бусины наизаны через равные интервалы. (Отметьте: тонкие филаменты состоят и из других белков, а не только из актина).

МОЛЕКУЛА МИОЗИНА F¹

Миозиновые молекулы имеют длинные (160 нм) хвосты, похожие на жезлы с набалдашником. Эти глобулярные головки служат поперечными мостиками между толстыми и тонкими филаментами.

В расслабленной мышце *поперечные мостики* миозина отделены от *актиновых филаментов*. Во время сокращения они присоединяются и обеспечивают сжимающую силу. Как это осуществляется? Толстые филаменты представляют собой упорядоченные блоки молекул миозина; каждая молекула содержит длинный палочкообразный хвост, более короткую палочкообразную шею и две шаровидных головки, формирующие поперечные мостики. На рисунках показана только головка. Головка присоединяется к филаментам актина, формируя поперечный мостик между филаментами актина и миозина. Головка затем претерпевает конформационное изменение (изменяется ее форма), которое продвигает актин на расстояние приблизительно 10 нм. После этого движения головка отделяется и затем цикл повторяет дальше. Каждый филамент миозина содержит приблизительно 300 головок, и каждая головка может вступать в цикл приблизительно 5 раз в секунду, перемещая филаменты со скоростью до 15 микрон в секунду. Эта скорость может переместить мышцу от ее полностью расслабленного в полностью сокращенное состояние в течение всего лишь 0,1 секунды.

Циклы присоединения отдельных головок не синхронизированы. Они не совпадают, некоторые присоединяются, в то время как другие отделяются. Таким образом, в каждый момент некоторые головки входят в двигательный "рабочий цикл", в то время как другие выходят из него. Движение не является отрывистым, и филаменты не скользят в обратном направлении.

АТФ ДАЕТ ЭНЕРГИЮ ДЛЯ СОКРАЩЕНИЯ

Грубые мышечные движения вызываются циклической реакцией взаимных мостиков: *присоединение* (к актину) → *наклон головки* (производство движения) → *высвобождение, присоединение* (к следующему месту) → и т.д. Путем многократного повторения цикла мелкие движения составляют в целом гладкие, скоординированные, макроскопические движения, которыми все мы наслаждаемся. Но циклические реакции не могут производиться без источника энергии (если бы они могли, мы были бы в состоянии построить вечные двигатели). Далее мышца может совершить физическую работу (напр., поднять вес), а работа требует энергии. Непосредственным источником этой энергии является АТФ. Когда мы включаем АТФ в нашу схему, детали каждого цикла становятся более сложными, поскольку мы можем выделить больше шагов. Они показаны в наборе диаграмм на развороте. Связывание АТФ с группами головок миозина позволяет им отпустить актин. Далее *макроэргический фосфат* передается от АТФ к миозину, становящемуся "энергичным", в то время как АТФ, потеряв фосфат, становится АДФ. Активный поперечный мостик теперь готов к действию. Если мышца простимулирована, мостик будет присоединяться к актину, наклоняясь и перемещая актин вперед (*рабочий цикл*). После этого миозин и актин остаются соединенными до начала следующего цикла, когда АТФ еще раз связывает, высвобождает и возбуждает поперечные мостики миозина. Обратите внимание на то, что, если АТФ израсходован, головки миозина останутся присоединенными к нитям актина и скольжение не может происходить. Мышца станет твердой, сопротивляясь и сокращению, и растяжению. Это состояние, известное как трупное окоченение, которое возникает после смерти, когда АТФ разрушен. Также обратите внимание на то, что расщепление АТФ непосредственно не вовлечено в рабочий цикл.

Его энергия используется, чтобы "привести в боевое состояние" головку миозина так, чтобы она могла присоединиться к актину и повторить цикл.

ДЛЯ СОКРАЩЕНИЯ ТРЕБУЕТСЯ Ca^{++}

Если АТФ присутствует, почему мышца не продолжает сокращаться, пока весь АТФ не израсходован? Ответ подразумевает дополнительное вещество, Ca^{++} , который требуется для фазы присоединения мышечного цикла. Если Ca^{++} присутствует в достаточной мере, присоединение может произойти; при более низких концентрациях – не может. Вопрос влияния Ca^{++} как спускового механизма для сокращения и необходимости его удаления для расслабления поднят на развороте 24.

МИОЗИНОВЫЕ МОТОРЫ

Миозин мышцы определяется как миозин II – это один из членов семейства миозиновых молекулярных двигателей. Так же как кинезины и динеины "идут" по микротрубочкам, миозины перемещаются по филаментам актина. Во время сокращения мышечный миозин II идет по актину, но филамент миозина не движется, потому что оба его конца и так перемещаются в противоположных направлениях. Вместо этого идут филаменты актина. (Подумайте о ходьбе в лодке, в то время как вы придерживаетесь дока; вы не движетесь, зато движется лодка!)

Секрет сокращения, как выясняется, заключается в головках миозина. (Изолированные миозиновые головки, чьи хвосты уничтожены, еще долго способны к перемещению по актину с теми же скоростями.) Детальное изучение молекулярной структуры миозина обнаруживает важный щелевидный фрагмент в главной области, определенный как связующий участок АТФ. Другая щель в 3,5 нм (большое по меркам молекул расстояние) шириной, как думается, является связующим участком актина. Эти щели могут образовать эластичные фрагменты, которые должны инициировать конформационные изменения, вовлеченные в связывание и движение.

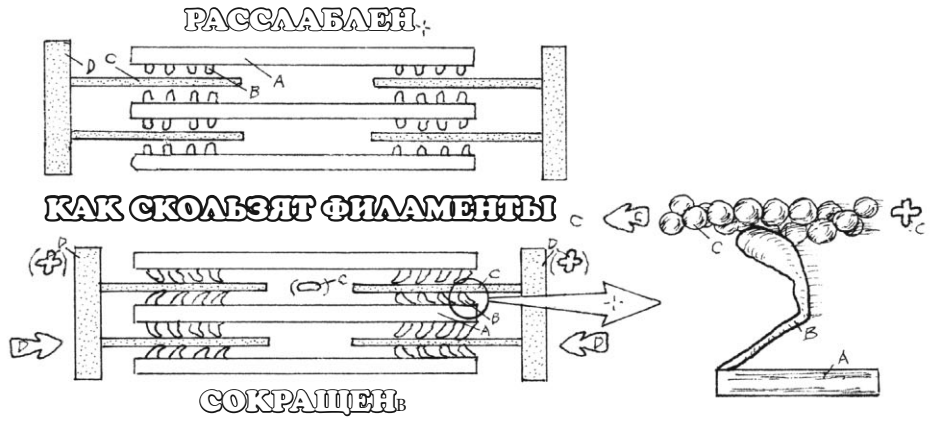
Актин и миозин II, а также другие два хорошо изученных миозина, миозин I и миозин V, найдены в большинстве клеток, которые вот одно важное различие между миозинами: миозины I и V имеют более короткие хвосты, содержащие связующие участки для мембран. Во многих клетках эти двигатели часто транспортируют везикулы на филаментах актина (разворот 21). С другой стороны, более длинные хвосты миозина особенно подходят для взаимодействия с другими хвостами, чтобы сформировать филаменты, которые мы видим в мышце. Миозин II является значимым в процессе цитокинеза, заключительном этапе клеточного деления (разворот 3), в дополнение к сокращению мышцы.

АКТИНОВЫЕ ФИЛАМЕНТЫ

Актиновые филаменты найдены во всех клетках. Это *линейные полимеры* – т.е. они образованы путем соединения многих идентичных меньших единиц (G-актин). Как и микротрубочки, они растут прежде всего на одном конце, так называемом (+) конце, и миозин будет идти только к тому концу (который расположен на Z линии в мышце). Путем взаимодействия с другими белковыми филаментами актин способствует многим разнообразным функциям клетки, таким как формирование кортикального слоя клетки, сетчатой структуры филаментов актина, находящихся сразу под плазматической мембраной, придающих клетке форму и механическую прочность. Перестановки актина в примембранном слое ответственны за способность некоторых клеток – таких, как лейкоциты – ползать. (Также посмотрите разворот 2, где про микроворсинки.)

ЗАДАНИЯ: А, В, С и D раскрасьте теми же цветами, что и на предыдущем развороте.

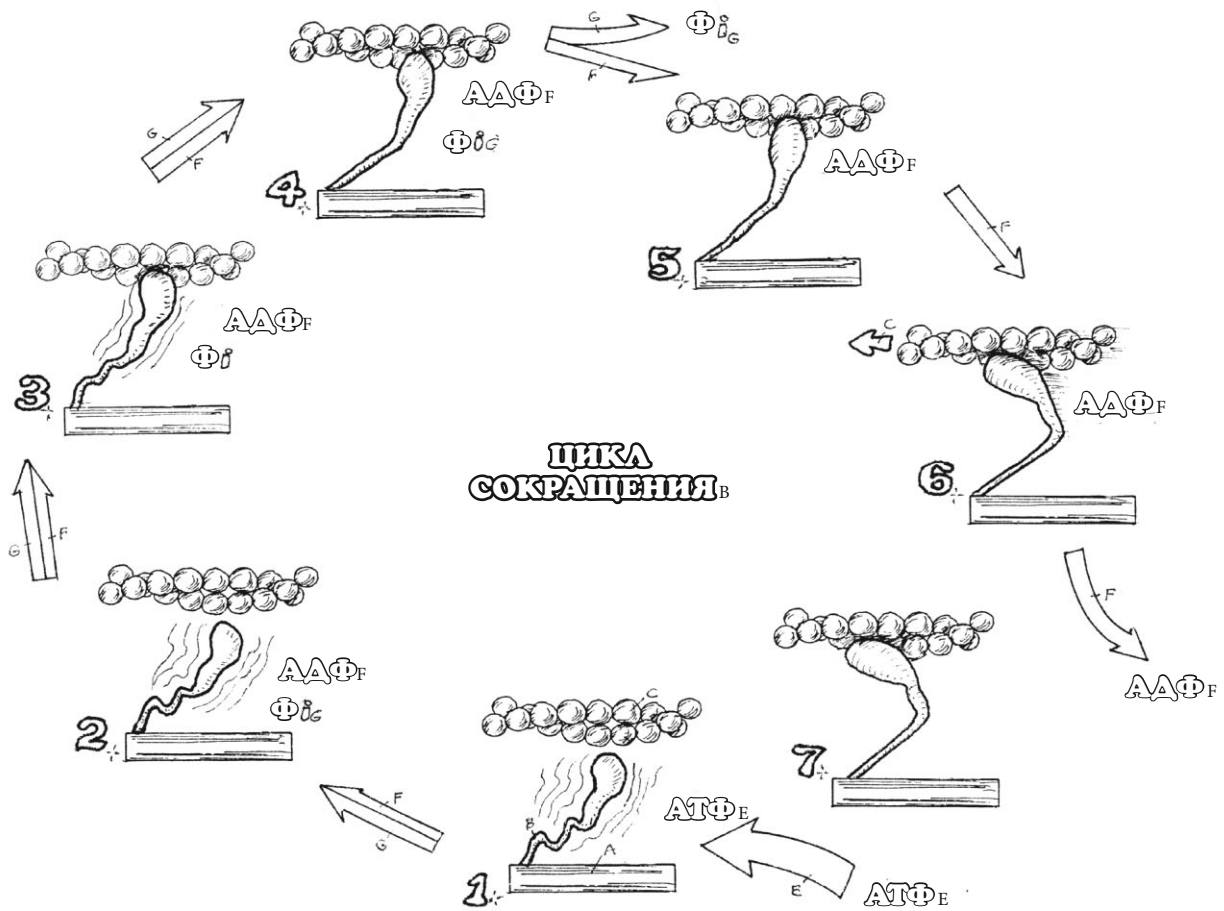
1. Начните с верхних иллюстраций, где показано, каким образом сокращение миозина тянет актиновые филаменты внутрь.
2. Плотно закрасьте каждый этап сокращения, последовательно по всему циклу.



МИОЗИН (ТОЛСТЫЙ ФИЛАМЕНТ) А
МИОЗИН (ПОПЕРЕЧНЫЙ МОСТИК) В
АКТИН (ТОНКИЙ ФИЛАМЕНТ) С
Z-ЛИНИЯ Д

АТФ_Е ААФ_Ф
ФОСФАТ_С

В расслабленной мышце поперечные мостики отделены от филаментов актина. Во время сокращения они присоединяются и обеспечивают сжимающую силу. Толстые филаменты состоят из молекул миозина; каждая молекула состоит из длинного палочкообразного хвоста, более короткой палочкообразной шеи и двух шаровидных головок, формирующих поперечный мостик (показан только один). Во время сокращения головки присоединяются к актину, наклоняются, высвобождаются и затем присоединяются к следующему положению, как будто идут по филаменту. Но филаменты актина фиксируются своими (+) концами на Z линии, а головки миозина могут "идти" только к (+) концу. Миозин направляется вправо к Z линии справа, в то время как головки влево - к левой Z линии. В результате толстые филаменты миозина не двигаются, но филаменты актина растягиваются.



ЦИКЛ СОКРАЩЕНИЯ В

1-2 Расслабление: После сжимающего движения миозин связывает АТФ, что позволяет ему перейти в расслабленное состояние, в котором он отделен от актина и имеет определенные степени свободы, чтобы пошевелиться. Связанная форма АТФ недолговечна, потому что миозин сам по себе является АТФ-азой (АТФ-расщепляющий фермент). Миозин расщепляет АТФ, и (2) АДФ и Ф остаются связанными с миозином. Имеется все еще возможность пошевелиться. 3-4 Присоединение: Миозин вступает в контакт с актином. Сначала слабо (3), но по мере того как соединение становится более сильным (4), мобильность миозина уменьшается. Генерация силы 4-5: с высвобождением АДФ близость актина и миозина растет. Связывание становится более

сильным, и миозин становится более твердым, поскольку в области шеи приложена сила. Иницируется рабочий ход. Скольжение нитей 5-6: гребковое движение головки миозина продвигает связанный актин вперед. Окоченение 6-7: после скользящего движения высвобождается АДФ, и миозин жестко прикрепляется к актину - но только на мгновение. Высвобождение 7-1: АТФ связывается с головкой миозина и отпускает его от актина, и мышца сразу становится гибкой. Если АТФ нет, головки миозина остаются прикрепленными к актину, и мышца становится жесткой. Это ригидность трупного окоченения, следующего за смертью.

Если в присутствии АТФ поперечные мостики могут войти в повторяющиеся циклы соединения, толчка (наклона) и высвобождения, как это обуславливает остановку? Как мышцы расслабляются? Два ключевых открытия дали важные представления. Одно было осознанием того, что для сокращения важно наличие небольшого числа ионов свободного Ca^{++} . Этот факт не был обнаружен, потому что было фактически невозможно удалить ничтожные следы Ca^{++} от лабораторных химикатов или даже от дистиллированной воды. Очевидно, этих следов было достаточно для процесса сокращения. После того как научились удалять даже следы Ca^{++} , биохимики узнали, что повышение уровня эндоплазматического Ca^{++} (в мышечной клетке) о концентрации всего 0,0001 мМ достаточно, чтобы поддержать сокращение. (Это в двадцать тысяч раз большее разведение, чем свободный уровень Ca^{++} в плазме.). Когда Ca^{++} достигает этого уровня или выше, происходит сокращение. Когда Ca^{++} несколько ниже этого уровня, сокращение не может произойти, и мышца расслабляется.

ТРОПОМИОЗИН ПРИКРЫВАЕТ ЗОНЫ СВЯЗЫВАНИЯ МИОЗИНА

Как Ca^{++} оказывает свое влияние? Важная подсказка была открытием, что тонкие филаменты содержат другие белки помимо актина. В частности, они содержат *тропомиозин* и *тропонин*. Эти белки могут быть удалены из актина в высоко очищенных искусственных системах. Когда это сделано, необходимость в Ca^{++} исчезает! Сократительный аппарат работает в присутствии АТФ и в отсутствие Ca^{++} .

Для сокращения мышцы активированные поперечные мостики должны сначала присоединиться к филаментам актина. Во время расслабления этого не происходит, потому что *места связывания миозина* на нитях актина прикрыты молекулами тропомиозина; в этом состоянии места замаскированы и не доступны для образования поперечных мостиков. Другой белок, тропонин, связывается и служит “ручкой” на тропомиозине. Тропонин может связать Ca^{++} и изменить конформацию. Когда Ca^{++} связан, тропонин убирает тропомиозин с пути. Места теперь заняты, может произойти образование поперечных мостиков, и следует сокращение. Когда Ca^{++} отсутствует, тропомиозин возвращается назад, в свое исходное положение и блокирует связывание; следует расслабление. Но что управляет Ca^{++} ? Как его концентрация повышается, чтобы вызвать сокращение, и падает, чтобы позволить произойти расслаблению?

СПР ХРАНИТ Ca^{++} , ВЫСВОБОЖДАЯ ЕГО ДЛЯ СОКРАЩЕНИЯ

Несмотря на то, что концентрация свободного Ca^{++} в расслабленной мышце чрезвычайно низка в цитоплазме, другие везикулярные структуры в клетке могут содержать их в избытке. Это особенно верно для *саркоплазматического ретикулума* (СПР) – компартмента, содержащего ионы Ca^{++} отделенными от цитоплазмы мембранами, формирующими стенки компартмента. Каждая миофибрилла окружена, как меч — нож-

нами, саркоплазматической сетью, напоминающей затяжку на колготках, простирающуюся от одной линии Z до соседней. Это движение Ca^{++} из СПР в цитоплазму и назад и управляет сокращением и расслаблением.

T-ТРУБОЧКИ РАСПРОСТРАНЯЮТ ПОТЕНЦИАЛЫ ДЕЙСТВИЯ ВО ВНУТРЕННЮЮ СРЕДУ

Когда нервные импульсы активируют мышцы, возбуждение передается через *концевую пластинку двигательного нерва и потенциал действия мышцы* быстро распространяется по поверхности мышечной клетки. Сокращение всех миофибрилл, включая те, что внутри клетки, происходит через миллисекунды. Эта быстрая реакция возможна, потому что система крошечных трубочек, *T-трубочек* (поперечных трубочек), простирается от поверхностной мембраны глубоко внутрь мышечной клетки и окружает по периметру каждую миофибриллу на уровне Z линии в некоторых мышцах (скелетная мышца лягушки, сердце млекопитающих) или на уровне соединения А и I зон в скелетных мышцах млекопитающих. Полости T-трубочек непрерывны с внеклеточной средой, и мембраны, формирующие стенки, проводят поверхностный потенциал действия глубоко в клетку к каждому саркомеру, где трубочки соседствуют с СПР. Потенциал-чувствительный белок мембраны трубочки (рецептор *дигидропиридина*) изменяет свою конформацию при деполяризации мембраны распространяющимся потенциалом действия. Этот белок находится в контакте с Ca^{++} каналами СПР, и, когда он принимает свою деполяризованную форму, это заставляет каналы СПР открыться, выпуская Ca^{++} в цитоплазму.

После поступления в цитоплазму Ca^{++} реагирует с тропонином, тропомиозин идет (связывается с участками актина и миозина), и происходит сокращение. После волны возбуждения Ca^{++} закачивается назад, в СПР благодаря АТФ-зависимым Ca^{++} насосам. Это понижает эндоплазматический уровень Ca^{++} , и, когда он падает достаточно низко, связывание с тропонином больше не поддерживается. В этот момент возвращается тропомиозин, чтобы замаскировать связывающий участок актина для миозина, и происходит расслабление.

Ca^{++} ЯВЛЯЕТСЯ СПУСКОВЫМ КРЮЧКОМ МНОГИХ ПРОЦЕССОВ

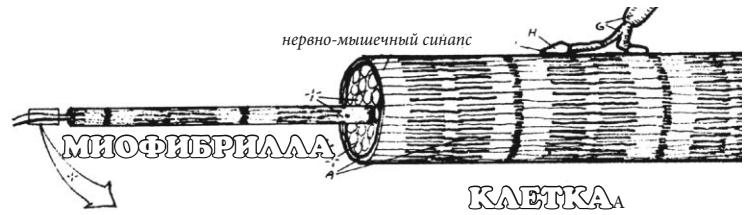
Роль ионов Ca^{++} в сокращении мышцы является только одним примером повсеместной роли внутриклеточного Ca^{++} как регулятора клеточных процессов. В дополнение к скелетному, кардиальному и гладкомышечному сокращению кальций нужен для активности ресничек, амебодного движения, экзоцитоза, синаптической передачи, активации ферментов и деления клетки. В вышеупомянутом примере уровень Ca^{++} был увеличен путем его высвобождения из внутриклеточного депо. Ca^{++} сохраняется около его места действия и позволяет скелетной мышце очень быстро сокращаться. Иногда уровень Ca^{++} может быть поднят простым открытием Ca^{++} каналов в клеточной мембране, позволяя Ca^{++} втекать с внешней стороны.

ЗАДАНИЯ: Для актина (C) и миозина (D) используйте те же цвета, что на предыдущем развороте.

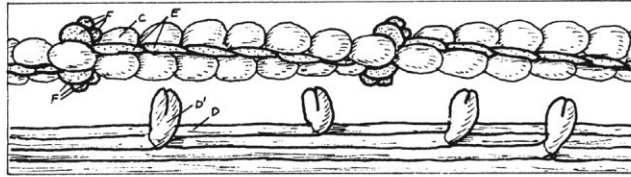
1. Начните с мышечной клетки в верхнем правом углу. Обратите внимание на подписи аксона (G) и его терминали (H) внизу. Миофибриллы в клетке здесь и ниже не раскрашивайте.
2. Раскрасьте увеличенное изображение тяжа филамента актина и стадии активации поперечных мостиков.

3. Раскрасьте три рисунка в нижнем левом углу. Затем сверху раскрасьте увеличенное изображение нервно-мышечного синапса и высвобождения Ca^{++} с его извлечением. Внимание! В увеличенное изображение высвобождения Ca^{++} в цитоплазму (стадии 4A, 4B, 4C) более детально, нежели общий вид (4) на верхней иллюстрации.

СВОБОДНЫЙ КАЛЬЦИЙ СЛУЖИТ СПУСКОВЫМ КРЮЧКОМ СОКРАЩЕНИЯ:



АКТИН:
МИОЗИН:
ПОПЕРЕЧНЫЙ МОСТИК:
ТРОПОМИОЗИН:
ТРОПОНИН:



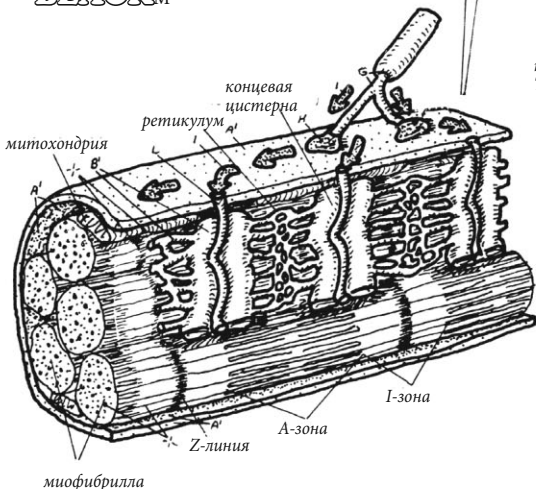
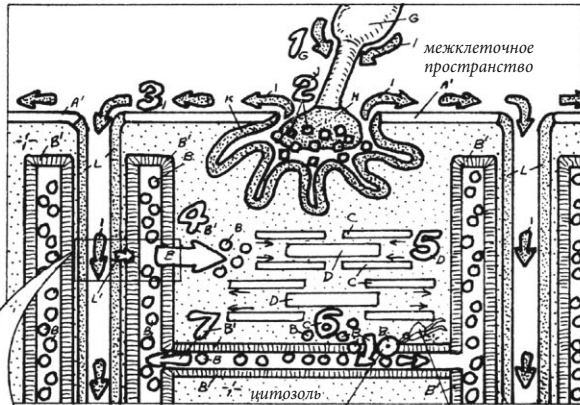
Тропомиозин является длинным двухцепочным спиральным белком, расположенным почти параллельно оси тонких нитей актина. Тропонин является белковым комплексом трех шаровидных субъединиц, расположенным равномерно (с интервалами приблизительно между семью молекулами актина) вдоль тонкого филамента. Одна из субъединиц присоединяется к тропомиозину, другая – к актину, а третья субъединица может связать ионы Ca^{++} .



1. Расслабление: поперечные мостики миозина не могут присоединиться к тонкому филаменту, потому что сайт связывания заблокирован тропомиозином. 2. Связывание миозина: на сцену являются ионы Ca^{++} . Четыре Ca^{++} связываются с каждым тропомиомином, и комплекс отодвигает тропомиозин от участков связывания. Миозин может теперь связаться с актином. 3. Рабочий цикл: После того как энергичный миозин связывается с актином, головка наклоняется и продвигает тонкий филамент.

САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ СЕТЬ И Ca^{++} ДЕПО:

АКСОН:
ТЕРМИНАЛЬ АКСОНА:
ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ:
АЦЕТИЛХОЛИН:
КОНЦЕВАЯ ПЛАСТИНКА:
КЛЕТОЧНАЯ МЕМБРАНА:
T-ТРУБОЧКА:
ПОТЕНЦИАЛ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ БЕЛОК:



Расслабление: Ca^{++} находится в саркоплазматическом ретикулуме (СПР) и не может связаться с тропомином, чтобы вызвать сокращение. Сокращение (1; 2; 3): потенциал действия на поверхности клетки вторгается внутрь через T-трубочки и передается СПР (4). Деполаризация, произведенная распространяющимся потенциалом действия (4А), изменяет конформацию потенциал-чувствительного белка мембраны T-трубочки (дигидропиридина, или рецептора ДПР). Измененная форма этого белка заставляет каналы СП открыться (4), выпуская Ca^{++} в цитозоль (4). (5) Ca^{++} ионы связываются с тропомином и подводят связующие участки к миозину. Следует сокращение. Расслабление (6; 7): Ca^{++} насос, управляемый АТФ, активно транспортирует Ca^{++} назад, в СПР. Уровень эндоплазматического Ca^{++} падает, и следует расслабление.

Несмотря на то, что сокращение каждой мышечной клетки подчиняется принципу "все или ничего", очевидно, что движения тела не такие. Иногда они являются мощными, в другое время – небольшими. Это противоречие легко устраняется, если понимаешь, что движения тела вызываются целыми мышцами (группами мышечных клеток), а не активностью одной-единственной клетки. Увеличение силы сокращения может просто быть вопросом вовлечения все большего числа клеток в совместное действие. Однако существуют также более тонкие способы изменения производительности отдельных клеток.

ЧИСЛО КОНТАКТОВ ПОПЕРЕЧНЫХ МОСТИКОВ (А ЭТО И ЕСТЬ СИЛА МЫШЦЫ) ЗАВИСИТ ОТ ДЛИНЫ МЫШЦЫ

Прочность или, точнее, сила, которую мышца способна развить, зависит от ее *длины*. Для каждой мышечной клетки существует оптимальная длина или диапазон длин, где сжимающаяся сила является наибольшей. Это легко объяснить теорией скользящих нитей. Сила сокращения зависит от числа поперечных мостиков, которые могут вступить в контакт с филаментами актина. Когда мышца слишком длинна, не много поперечных мостиков могут вступить в контакт, и сокращение слабо. То состояние, когда мышца слишком коротка, сводит на нет работу поперечных мостиков, поскольку филаменты начинают стоять на пути друг друга. И снова сокращение слабо. Максимальная сила развивается только в маленьком диапазоне длин, где перекрытие доступных поперечных мостиков максимально и где филаменты не мешают друг другу. Для мышцы бицепса человека эта оптимальная длина может быть достигнута, когда предплечье и плечо образуют прямой угол. Когда рука вытянута так, чтобы угол между предплечьем и плечом составил 180° , бицепс растянут, и сокращение более слабо. Это объясняет опыт всех любителей подъема тяжестей: при выполнении упражнения "сгибание рук со штангой" труднее всего поднять вес из нижнего положения вытянутыми руками. Сразу становится много легче, как только вес поднят настолько, чтобы предплечье и плечо образовали прямой угол.

СОКРАЩАЮЩАЯСЯ МЫШЦА РАСТЯГИВАЕТ ЭЛАСТИЧНЫЙ КОМПОНЕНТ

При поднятии легкого веса мышцы сокращают и перемещают скелет. Мы называем это *изотоническим сокращением*. Что происходит при попытке взять вес, который слишком тяжел? Мышца напрягается, но не сокращается. Это называют *изометрическим сокращением*, сокращением без изменения в длине! Как это противоречие решается в терминах? Фактически, когда мышца совершает изометрическое сокращение, *сжимающийся сократительный аппарат* действительно немного сокращается; актин и нити миозина скользят вдоль друг друга. Но другие пассивные части, прилегающие к сжимающемуся сократительному аппарату – сухожильная и соединительная ткань – оказываются растянутыми, таким образом, не происходит никакого движения. Те части мышцы, что растягиваются сократительным аппаратом, называют *эластичными*. Они включают сухожилия, соединительную ткань и эластичность областей шейки поперечного мостика.

Эластичность оказывает небольшое влияние, даже когда мышца терпит изотонические сокращения. В начале сокращения эластичность слаба, но по мере того как сократительный аппарат активируется, эта слабость продолжается вплоть до того момента, как эластичность вносит свой вклад в сокращение, которое может поддержать перемещение груза. С этого момента мышца сокращается.

СИЛА СОКРАЩЕНИЯ УВЕЛИЧИВАЕТСЯ ЗА СЧЕТ СУММАЦИИ И ВОВЛЕЧЕНИЯ

Изменение длины мышцы не является единственным способом изменить силу сокращения. Если на мышцу подавать быструю последовательность стимулирующих импульсов, то кумулятивное действие продемонстрирует более сильное сокращение, чем сокращение, следующее после единственного импульса; сокращения суммируются. Сила сокращения целой мышцы может также быть увеличена просто путем стимулирования все большего числа мышечных клеток в процессе, названном вовлечением. Суммация и вовлечение описаны на развороте 26.

ЗАДАНИЯ: Для актина (А), миозина (В) и Z-линии (С) используйте соответствующие цвета с предыдущих разворотов. 1. На верхней иллюстрации раскрасьте значения и длину оси графика, включая проценты. Затем переходите по А-С каждого из типов натяжения мышцы, используя заметки на графике силы для различного отображения длины мышцы в процентах.

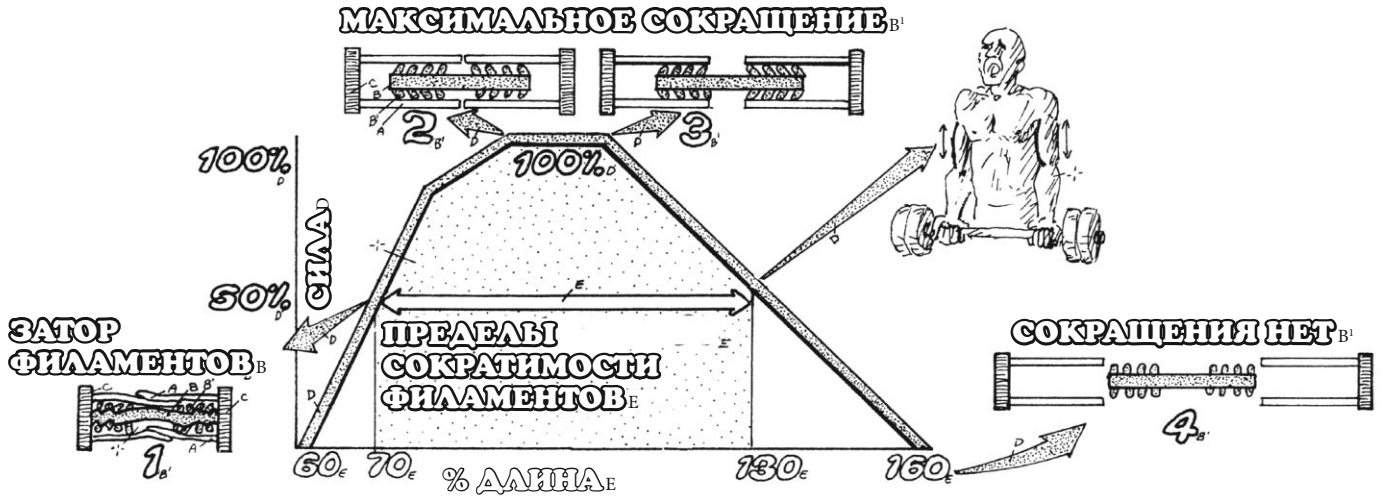
2. Раскрасьте ниже три состояния мышц, обращая внимание на максимальное натяжение серийного эластичного компонента при изометрическом сокращении и на минимальное натяжение – при изотоническом сокращении – которое позволяет поднимать менее тяжелый предмет.

МЫШЕЧНОЕ НАТЯЖЕНИЕ-УДАЛИЕНИЕ

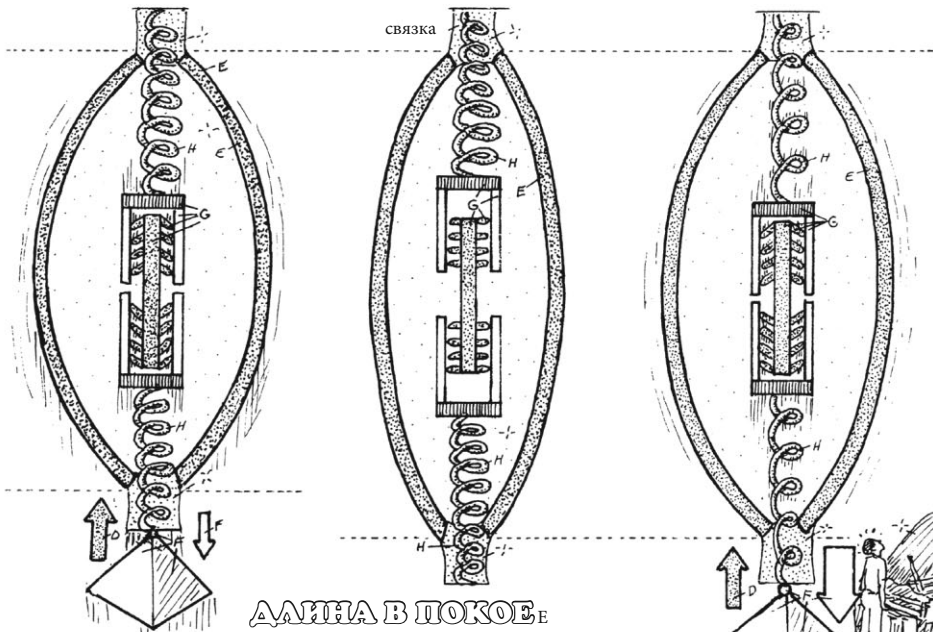
Сжимающаяся сила (прочность) сокращения зависит от числа поперечных мостиков, которые могут быть включены в "рабочий цикл". Это зависит от длины мышцы, потому что поперечные мостики, чтобы стать эффективными, должны связаться с актином. Когда мышца растянута, контакт плох и сокращение слабо (4). Когда мышца слишком коротка, филаменты вмешиваются в движения друг друга (1). Максимальная сила сокращения развивается, когда все поперечные мостики могут связаться с нитями актина и когда существует запасное пространство для скольжения без взаимных столкновений между нитями актина (2-3).



АКТИН А
МИОЗИН В
ПОПЕРЕЧНЫЙ МОСТИК В'
УДАЛИЕНИЕ С
НАТЯЖЕНИЕ МЫШЦЫ Д
УДАЛИЕНИЕ МЫШЦЫ Е



ИЗОТОНИЧЕСКОЕ ИЛИ ИЗОМЕТРИЧЕСКОЕ СОКРАЩЕНИЕ



Во время сокращения сократительный аппарат растягивает эластические компоненты. Наблюдаемая слабость уходит, когда эластические компоненты уже в состоянии держать вес. Мышца тогда сокращается в изотоническом сокращении.

НАТЯЖЕНИЕ > НАГРУЗКИ (ДВИЖЕНИЕ) ИЗОТОНИЧЕСКОЕ СОКРАЩЕНИЕ (натяжение постоянно)

НАТЯЖЕНИЕ < НАГРУЗКИ (ДВИЖЕНИЯ НЕТ) ИЗОМЕТРИЧЕСКОЕ СОКРАЩЕНИЕ (длина постоянна)

Если вес слишком велик, сократительный аппарат не способен к растяжению эластического компонента (так называемая мышечная слабость) в такой мере, чтобы он мог держать вес. Сократительный аппарат просто растягивает эластический компонент настолько только может, но никакого движения не происходит. Это – изометрическое сокращение; увеличение длины эластического компонента = уменьшению длины сократительного аппарата. (Сумма движений сократительных элементов, показанных на рисунке, несоразмерно увеличена в целях иллюстративности.)

Разные задачи требуют разных типов движения. Иногда наши движения быстры и энергичны, в другое время они могут быть медленными, и, тем не менее, еще в какой-то момент они могут быть упорядоченными и точными. На этом развороте мы исследуем механизмы, использующиеся в мышцах, чтобы изменить силу и структуру сокращений.

ОДИНОЧНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ: ЛАТЕНТНАЯ СТАДИЯ, ПЕРИОДЫ СОКРАЩЕНИЯ И РАССЛАБЛЕНИЯ

Мышца может быть стимулирована ударами электрического тока, примененными непосредственно к мышечной клетке, или потенциалом действия, прибывающим в нервно-мышечное соединение. Когда единственный пороговый стимул поставляется мышечной клетке любым из этих путей, мышца отвечает сокращением, имеющим три фазы. (1) *Латентный период* состоит из краткой задержки 2 или 3 мс между приложением стимула и моментом, когда может наблюдаться минимальное сокращение. В это время Ca^{++} высвобождается и активирует сократительный аппарат, что растягивает эластичную составляющую. При изотоническом сокращении не будет наблюдаться изменение длины мышцы до того, пока развивающаяся сила (напряженность мышцы) не превысит вес груза. Напротив, для изометрических сокращений изменение будет заметно, как только растянута эластичная составляющая. Из этого следует, что латентный период при изотоническом сокращении будет более длинным, чем при изометрическом, и продолжительность латентного периода изотонического сокращения увеличивается с увеличением веса груза. (2) Во время *периода сокращения* в изотоническом сокращении как только сила (напряженность) соответствует весу груза, продолжительная активность сократительного аппарата вызывает укорачивание, или сокращение всей мышцы. В изометрическом сокращении фаза сокращения начинается, как только напряженность начинает повышаться. В обоих случаях зарегистрированная фаза сокращения длится где-то от 5 до 50 мс, в зависимости от мышцы. В случае изотонического сокращения скорость укорочения уменьшается, когда груз увеличивается. (3) Фаза расслабления возникает, когда уровень Ca^{++} возвращается к исходным значениям, как только Ca^{++} закачивается назад, в саркоплазматическую сеть. Ca^{++} отщепляется от тропонина, места связывания для поперечных мостиков на актине снова покрыты тропомиозином, и актин с миозином не могут взаимодействовать. Нити пассивно скользят назад, к исходному положению.

СОКРАЩЕНИЯ МОГУТ СУММИРОВАТЬСЯ ДЛЯ УСТОЙЧИВОГО (СЛИТОГО) СОКРАЩЕНИЯ

Единственное сокращение не отражает всего потенциала мышечного сокращения. Одиночное сокращение (подергивание) кратко и начинает стихать, прежде чем разовьются максимальная сила или укорочение. Если несколько сокращений вызваны в быстрой последовательности, они суммируются и формируют слитое сокращение, большее по силе и продолжительности, чем одиночное. Суммация происходит в изометрическом сокращении, потому что в одиночном сокращении сжимающая активность прекращается путем закачки Ca^{++} назад, в СПР, прежде чем сократительный аппарат успеет полностью растянуть эластичный компонент. Если другой стимул будет следовать сразу за первым, то он также будет инициировать сокращение, но это последнее сокращение получает "выгоду" первого. Это подразумевает, что эластический компонент уже частично растянут и его усилия добавляются к этому. В изотоническом сокращении одиночное сокращение имеет достаточно времени, чтобы развить напряженность (иначе мышца не сократилась бы), но степень

укорочения критически низкая из-за краткой продолжительности подергивания. Опять же, второе сокращение, возникающее прежде, чем мышца успела полностью расслабиться, сначала получит преимущество. Будем считать, что мышца частично сокращена и будет иметь место суммация. Или в случае (изотоническом или изометрическом), когда частота стимулов достаточно велика, каждый эффективный стимул прибывает прежде, чем сокращение от предыдущего стимула даже начало расслабляться. Результатом является гладкое, длительное сокращение, называемое *тетанусом*.

ВОВЛЕЧЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЕДИНИЦ УВЕЛИЧИВАЕТ СИЛУ СОКРАЩЕНИЯ

Сила сокращения одиночной мышечной клетки может быть изменена путем изменения ее длины или частоты стимуляции (частоты нервных импульсов). Поскольку целая мышца является даже не клеткой, а синцитием, сила сокращения также может быть увеличена просто путем привлечения к одновременному сокращению большего числа волокон – феномен, известный как *вовлечение*. Каждый аксон двигательного нерва, передающий импульсы к мышце, ветвится несколько раз, прежде чем установить синаптические связи с мышечными клетками. Ответвления от одного аксона иннервируют много мышечных клеток. Каждая мышечная клетка млекопитающего иннервируется ответвлением лишь от единственного аксона. Таким образом, все мышцы, иннервированные одним аксоном, совершат сокращение, как только этот аксон передаст импульс. Одиночный мотонейрон и мышечные волокна, иннервируемые им, называют *двигательной единицей*. Вовлечение двигательных единиц является главным средством изменения силы сокращения.

Число мышечных клеток (на самом деле – волокон синцития) в каждой двигательной единице варьирует в зависимости от части тела. Двигательные единицы, вовлеченные в высокоточные и квалифицированные движения (например, те, при которых шевелятся пальцы или бегают глаза), содержат небольшое число мышечных клеток (всего десять). Это дает нервной системе возможность крошечных корректировок в производительность этих мышц. Те двигательные единицы, что вовлечены в постоянно требующиеся грубые сокращения (например, те, которые управляют мышцами в спине, ответственными за осанку), имеют много мышечных клеток (бывает, более чем двести) для каждого аксона нерва. В этом случае нервная система вносит сильные корректировки в активность нескольких нервов сразу.

ВЫБРОС МЕДИАТОРОВ ПРОИСХОДИТ АСИНХРОННО, И ЭТО ВЫЗЫВАЕТ ПЛАВНОЕ СОКРАЩЕНИЕ

Мышцы устают; их активность не может поддерживаться неопределенно долго. Все же некоторые мышцы (например, мышцы, поддерживающие позу и осанку) призваны к длительным, длительным и еще раз длительным сокращениям. В лаборатории мы можем продемонстрировать плавные сокращения (показанные на правой стороне диаграммы) путем доставки быстрых стимулов и производства гладкого тетануса. В организме мышечные клетки редко стимулируются такими частотами импульсов. Сокращения мышц часто представляют собой каскад не полностью расслабленных сокращений; мышечные клетки имеют время, чтобы расслабиться, таким образом, движение любой отдельной двигательной единицы кажется судорожным. Сокращение целой мышцы является гладким, плавным, потому что включается много двигательных единиц, и они не сокращаются синхронно. Когда одна клетка начнет расслабляться, другая начнет сокращаться. Движения суммируются из бесчисленных слагаемых, и результирующее движение является сглаженным.

ЗАДАНИЯ: А, О и Р должны быть темными.

1. Начните слева, с иллюстрации мышечных подергиваний, отметив, что такое измерение сокращения мышц должно показывать разными цветами разные фазы, тогда как на миограмме справа подергивание закрасить в один цвет, А (как на вращающемся барабане).

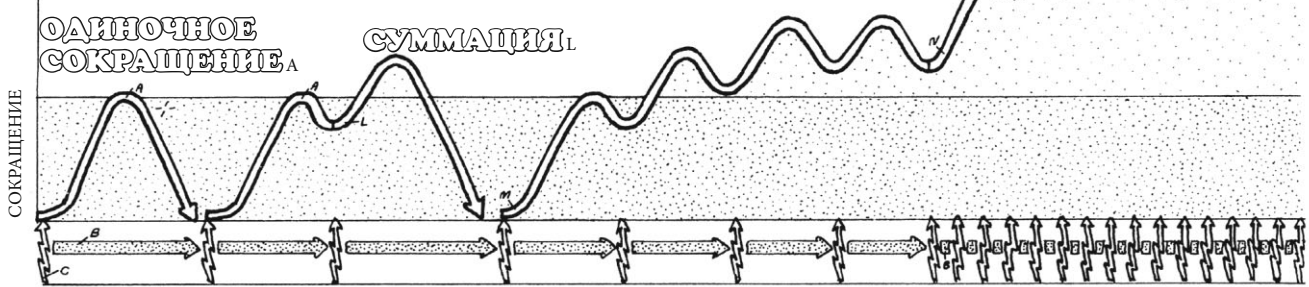
2. Закрасьте инструменты измерения явлений подергивания в верхнем правом углу.
3. Закрасьте схему различения типов сокращения.
4. Раскрасьте вовлечение подкрепления, начиная с моторной клетки. Только та моторная клетка, что показана жирной (О, Р и G), должна быть окрашена. Слева клетка не задействована – оставьте ее пустой.

СУММАЦИЯ СОКРАЩЕНИЙ

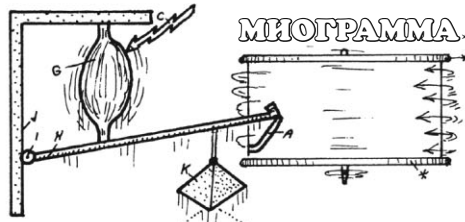


ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД
СОКРАЩЕНИЕ
РАССЛАБЛЕНИЕ

Когда одиночный пороговый стимул приходит к мышце, она отвечает одиночным сокращением ("подергиванием"), имеющим три фазы: (1) краткая задержка или латентный период 2 или 3 мс, когда не происходит никакого движения; (2) более длинный период сокращения, когда возникает (изотоническое) укорочение или (изометрическое) развитие напряженности; и (3) период расслабления, когда мышца возвращается к своему состоянию покоя. Латентный период соответствует времени, необходимому для высвобождения Ca^{++} и последующей активации сократительного аппарата и, в изотоническом сокращении, для движений, требуемых, чтобы растянуть эластические компоненты.



Одним из способов увеличения силы сокращений является увеличение частоты эффективных стимулов. Если несколько сокращений возникают в быстрой последовательности, они суммируются, чтобы дать слитое сокращение, большее, чем отдельное сокращение. Это следует из того, что в одиночном сокращении сжимающая активность заканчивается настолько быстро, что сократительный аппарат не успевает максимально укорачиваться. Если другой стимул будет следовать сразу за первым, то он также будет инициировать сокращение, но это последнее сокращение получает "выгоду" от первого. Когда стимулы достаточно быстры, запускается как бы поджиг бикфордова шнура сокращений, и следует одно слитое сокращение, называемое тетанусом.



ИЗМЕРЕНИЕ СОКРАЩЕНИЙ

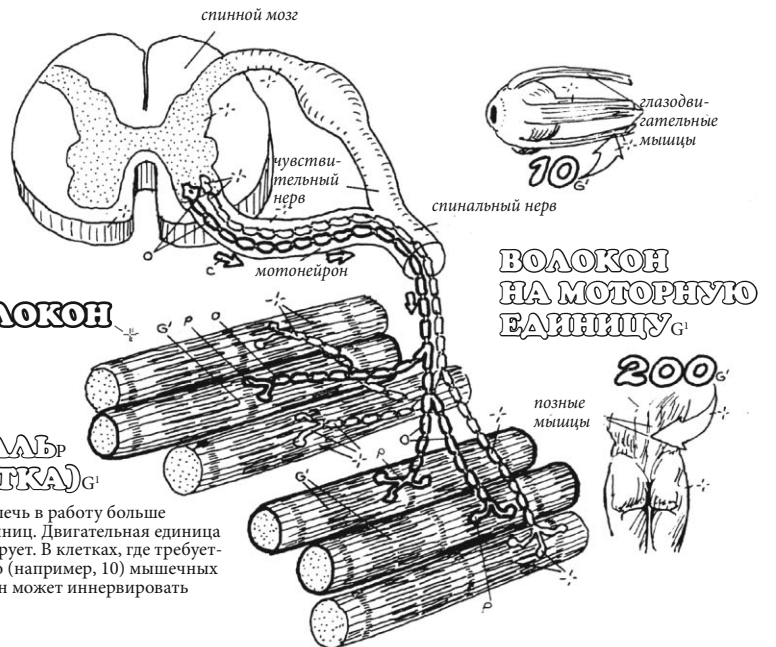
Сокращения изолированных мышц могут быть зарегистрированы путем фиксации одного конца мышцы, в то время как другой конец связывается с вращающимся рычагом. Это очень похоже на движения в теле, где поддержкой и рычагами являются кости. Когда мышца сокращается, она тянет рычаг (или кость), но наконечник рычага устроен так, что регистрирует свое движение на движущейся полосе бумаги. В итоге мы имеем отчет о движениях рычага в каждый момент времени.



ПОДКРЕПЛЕНИЕ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН

МОТОРНАЯ ЕДИНИЦА
МОТОНЕЙРОН
АКСОНАЛЬНАЯ ТЕРМИНАЛЬ
НЕРВНОЕ ВОЛОКНО (КЛЕТКА)

Другой способ увеличения силы сокращений состоит в том, чтобы вовлечь в работу больше мышечных клеток путем увеличения числа активных двигательных единиц. Двигательная единица состоит из мотонейрона и всех мышечных клеток, которые он иннервирует. В клетках, где требуется точная настройка движения, один мотонейрон иннервирует немного (например, 10) мышечных клеток. В других клетках, вовлеченных в грубые движения, один нейрон может иннервировать больше чем 200 мышечных клеток.



Все клетки используют АТФ, чтобы стимулировать химические реакции и выполнять работу (разворот 5). Концентрация АТФ в большинстве клеток обычно приблизительно 5 мМ; она сохраняется на этом стационарном уровне потому, что новый АТФ синтезируется с той же скоростью, что и используется. Мышечные клетки представляют особый случай, потому что они адаптированы к внезапным скачкам активности, и к длительному времени продолжающейся интенсивной работе. При утомлении работающая мышца может использовать в сто и даже в тысячу раз больше АТФ, чем после отдыха. Так или иначе, поставка АТФ должна приспособиться и удовлетворить эти огромные требования. Синтез АТФ (как показано в верхнем блоке) происходит тремя способами: *креатинфосфат* (2), *система молочной кислоты гликолиза* (4) и *аэробный метаболизм, или окислительное фосфорилирование* (3).

МАКРОЭРГИЧЕСКАЯ ФОСФАТНАЯ СИСТЕМА (20–25 °С)

Количество АТФ в мышечных клетках в любой момент является небольшим. Собственно, его достаточно только для 5–6 секунд интенсивной активности, скажем, спринта на 50 м. Но поскольку АТФ используется, он быстро пополняется маленьким резервом энергии, сохраненной в форме креатинфосфата. Креатинфосфат очень быстро передает свой высокоэнергетический фосфат АДФ для формирования АДФ, преобразуя его обратно, в АТФ. Этот дополнительный источник АТФ легко мобилизуется и очень эффективен. К сожалению, этот процесс ограничен, потому что запас креатинфосфата небольшой, всего лишь приблизительно в четыре-пять раз больше, чем исходный запас АТФ. Обычно поставка креатинфосфата дополняется окислительным метаболизмом через АТФ, произведенный циклом трикарбоновых кислот (разворот 6). Но во время осуществления длительной, интенсивной работы совсем не достаточно времени для того, чтобы мог осуществляться цикл Кребса. Таким образом, приблизительно через 20–25 секунд интенсивной активности мы вернулись в исходное состояние – никакого АТФ. Нам требуются дополнительные источники.

СИСТЕМА ГЛИКОЛИЗ – МОЛОЧНАЯ КИСЛОТА (БЕЗ O₂)

АТФ может поставляться достаточно быстро через *анаэробный распад глюкозы* (или сохраненного *гликогена*). Каждый раз, когда глюкоза расщепляется этим анаэробным путем, образуются 2 молекулы АТФ. Преимущество состоит в том, что в результате этого процесса АТФ производится без O₂ и быстро. Хотя процесс вполниту медленнее, чем система креатинфосфата, но все же в два-три раза быстрее, чем аэробный метаболизм. Однако гликолиз ограничен, потому что протоны, что отщепляются от глюкозы и обычно направляются к O₂, чтобы в результате процесса получилась вода, вместо этого превращаются в пируват, образующий в результате молочную кислоту. Для каждого нового АТФ также образуется молочная кислота. Энергетическая продуктивность

этого пути ограничена накоплением молочной кислоты, вызывающей утомление мышц. Кроме того, анаэробный гликолиз производит очень небольшие количества АТФ: два за потребляемую глюкозу – только сравните с окислительным фосфорилированием, выдающим 36 АТФ за глюкозу.

АЭРОБНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ – ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ (МЕДЛЕННЕЕ, НО ВЫГОДНЕЕ)

Эта система использует жиры, а также глюкозу и гликоген, в отличие от креатинфосфатного пути или гликолиза. *Аэробный метаболизм* является довольно медленным, но эффективным и способным обеспечить энергию на почти неограниченное время, пока только хватает питательных веществ. Как правило, аэробный метаболизм занимает приблизительно от 0,5 до 2 минуты, для того чтобы приспособиться к увеличенным потребностям. Таким образом, анаэробные процессы требуются не только для краткого пикового физического напряжения, но также и для поставки энергии в начале долгосрочной мышечной активности, прежде чем аэробный метаболизм станет полностью мобилизован. Как только это произошло, у изможденного бегуна может открыться "второе дыхание".

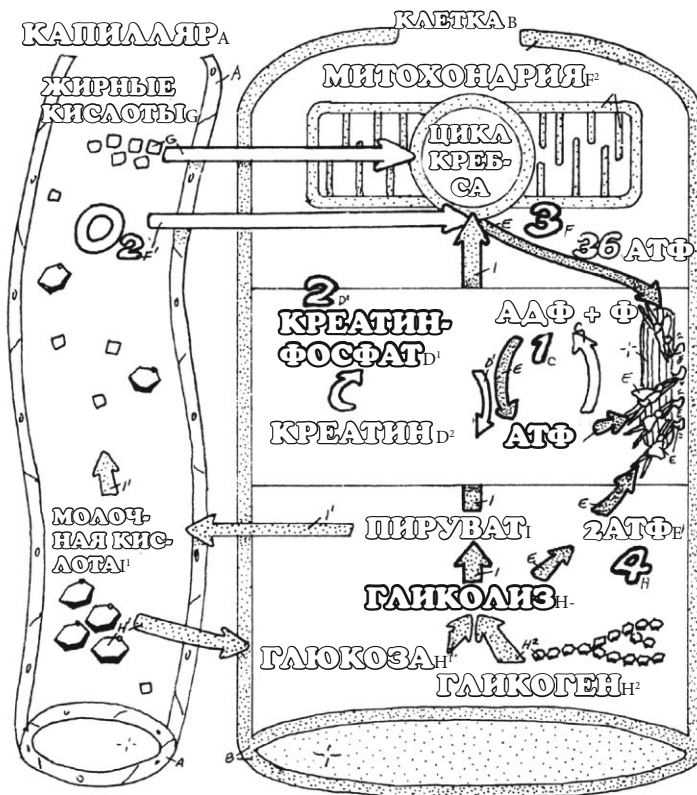
РАЗНЫЕ ЗАДАЧИ – РАЗНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ ВОЛОКНА

Не все клетки скелетной мышцы одинаковы. Три типа – *красные (оксидативные)/медленные*, *красные (оксидативные)/быстрые* и *белые (гликолитические)/быстрые* – отличаются по своей возможности генерировать АТФ, скорости сокращения и устойчивости к утомлению. Эти и связанные свойства проиллюстрированы на развороте. В целом скелетные мышцы человека содержат все три типа, но в различных пропорциях. Мышцы осанки на спине, например, все время активны и имеют высокий процент красных/медленных волокон. Эти волокна специализированы для аэробного метаболизма. Они содержат красный дыхательный пигмент *миоглобин*, хранящий O₂ и облегчающий распространение O₂ в пределах мышцы к митохондриям. Далее волокна являются маленькими, окружены многими капиллярами, и они медленно совершают сокращение, таким образом, снабжение O₂ может не отставать от потребностей. Красные/быстрые волокна являются промежуточными между красным/медленным и белым/быстрым типом. Белые/быстрые волокна в изобилии в мышцах, имеющих быструю, интенсивную взрывную активность. Миоглобин в них отсутствует, митохондрии редки, а капилляры являются менее профузными. Гликолизом хорошо добывают энергию, так как АТФ производится быстро, но мышцы быстро устают, когда ограниченное депо гликогена истощается. Мышцы рук, которые могут произвести сильные сокращения за короткие периоды времени (например, при поднятии веса), имеют относительно большую долю белых/быстрых волокон.

ЗАДАНИЯ: А должно быть фиолетовым, J – красным, а Е на ваш выбор – либо темным, либо ярким.
1. Сначала отметьте границы капилляра (А) и клетки мышечного волокна (В). Затем – каждую подпись в колонке справа, начиная с номера 1, раскройте каждый процесс

в клетке. Обратите внимание на силуэты спортсменов на полях справа: не трогайте их. Верхние фигурки показывают те упражнения, при которых АТФ образуется аэробно.
2. Раскройте характеристики трех волокон скелетной мышцы.

ИСТОЧНИКИ ЭНЕРГИИ В МЫШЕЧНОМ ВОЛОКНЕ



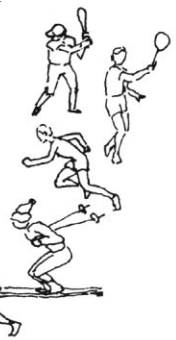
АЭРОБНЫЙ^F

Во время осуществления работы мышцы требуют быстрых поставок АТФ. АТФ в клетках используется быстро (1), образуя АДФ и неорганический фосфат. Следующий доступный источник – креатинфосфат (2). Он действительно жертвует свой богатый энергией фосфат для АДФ, чтобы создать АТФ⁺ креатин. Креатинфосфат также легко истощается, и начинают использоваться жирные кислоты и глюкоза. На низких уровнях длительной активности кровоснабжение и поставки O₂ соответствуют тому уровню, что удовлетворяет требованиям аэробного использования субстратов (3); это заканчивается окислительным фосфорилированием, где O₂ является конечным акцептором протона, полученного из топливных молекул, и производится много АТФ.



1. с ААФ_c + ФОСФАТ_D
2. D⁺ КРЕАТИНФОСФАТ_D
3. F ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ_F
4. H ГЛИКОЛИЗ_H

Во время осуществления напряженной работы, включая взрывы интенсивной активности, кровь не может поставлять O₂ достаточно быстро. Мышечные клетки полагаются на анаэробный метаболизм глюкозы и гликогена (4), чтобы быстро снабжать себя АТФ. Пируват больше не усваивается митохондриями; он преобразуется в молочную кислоту, уносящуюся кровью. Анаэробный метаболизм очень быстр, но неэффективен, потому что по сравнению с аэробным метаболизмом количество АТФ, произведенного каждой молекулой субстрата, является небольшим.



АНАЭРОБНЫЙ^H

3 ТИПА ВОЛОКОН СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

	1 КРАСНЫЕ/МЕДЛЕННЫЕ	2 КРАСНЫЕ/БЫСТРЫЕ	3 БЕЛЫЕ/БЫСТРЫЕ
цвет (миоглобин)			
скорость сокращения _K			
активность АТФ-азы			
путь производства АТФ _F	ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ _F	ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ _F	АНАЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ _H
число капилляров _A			
устойчивость к усталости			
диаметр волокна			

Скелетные мышцы обычно содержат смеси трех типов волокон. 1. Красные (оксидативные)/медленные волокна специализированы для медленной длительной активности и устойчивости к усталости. Они красные, потому что содержат дыхательный пигмент миоглобин, похожий на гемоглобин клеток крови, хранящий O₂ путем свободного связывания. Волокна являются маленькими, окружены многими капиллярами и медленно сокращаются, так, чтобы снабжение O₂ могло успевать за потребностями. Их метаболизм чрезвычайно аэробен. Позные мышцы спины содержат высокий процент таких волокон.



2. Красные (оксидативные)/быстрые волокна являются промежуточными между красным/медленным и белым/быстрым цветом.
3. Белые (гликолитические)/быстрые волокна изобилуют в мышцах, имеющих быстрые, интенсивные взрывы активности. Миоглобин в них отсутствует, митохондрии редки, а капилляры являются менее прорфузными. Гликолиз хорошо развит, так, чтобы АТФ производился быстро, но и устают мышцы быстро, когда ограниченное депо гликогена истощено.

Гладкие мышцы ответственны за моторику внутренних органов и кровеносных сосудов. В отличие от скелетных мышц, они являются непроизвольными и долгое время адаптируются, но их сокращение длительно. Несмотря на то, что эти сокращения медленнее, они могут генерировать силу той же величины, что и скелетная мышца, без усталости и с небольшим потреблением энергии. Структура также делится на два типа. Веретенообразные гладкие мышцы меньше (приблизительно 50–400 микрон в длину и 2–10 микрон в толщину), содержат единственное ядро и плохо развитую *саркоплазматическую сеть*, не имея выраженной моторной концевой пластинки. Аксоны пучка вегетативных нервных волокон, иннервирующих гладкую мышцу, имеют многочисленные *варикозные окончания*, содержащие *медиаторы*. Несмотря на то, что гладкая мышца для сокращения использует миозин, "идуший" по актину, филаменты не видны, таким образом, они не демонстрируют поперечной исчерченности. Нет никаких Z-линий; вместо этого филаменты актина фиксируются к маленьким *плотным тельцам*, рассеянным всюду по цитоплазме. Это отсутствие четкой организации, вероятно, является причиной способности гладкой мышцы растягиваться в четыре-пять своих длин и все же сокращаться. Мочевой пузырь, например, чрезвычайно растягивается при наполнении, но все же развивает существенное напряжение при выведении мочи.

УНИТАРНЫЕ ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ СПОСОБНЫ К СПОНТАННОМУ ДЛИТЕЛЬНОМУ СОКРАЩЕНИЮ

Гладкие мышцы разделены на *унитарные* и *мультиунитарные* по структуре. Унитарные мышцы работают вместе в группах, потому что они соединяются *щелевыми контактами*, которые способны к передаче возбуждения от одной клетки к следующей со скоростью приблизительно 5–10 см/с. Эти мышцы часто демонстрируют способность к автоматии за счет медленно возрастающих потенциалов покоя (благодаря *ритмоводителям* или *пейсмекерам*), достигающих высшей точки в *потенциалах действия*, которые совершенно не зависят от иннервации. Сокращения в результате являются медленными и длительными; единственное сокращение, следующее за потенциалом действия, может продлиться несколько секунд. Если стимулы приходят с частотой один в секунду, одиночное сокращение переходит в длительное тетаническое сокращение. Оно отличается от тетануса скелетной мышцы только удивительно низкой частотой стимулов, производящих непрерывное напряжение. Однако в результате гладкие мышцы обычно пребывают в состоянии частичного сокращения или напряженности, которую называют *тонусом*. Иннервация не инициирует эту активность, она просто стимулирует или тормозит ее. Когда ацетилхолин (медиатор парасимпатических нервов) действует на гладкую мышцу толстого кишечника, клетки-ритмоводители деполяризуются до близких к пороговым значениям так, что частота потенциалов действия увеличивается, высвобождается много медиатора, и все суммируется. Чем больше частота, тем сильнее сокращение. Если действует норадреналин (медиатор симпатических нервов), клетки-ритмоводители гиперполяризуются, снижая частоту потенциалов действия и тонус (сгенерированное напряжение).

Реакция гладкой мышцы на растяжение не всегда предсказуема. Иногда они демонстрируют пластичность; когда они растянуты, то снижается напряженность. В других случаях растяжение действует как стимул для сокращения; когда мышцы растянуты, они производят большую напряженность. В этих случаях растяжение, как выясняется, деполяризует клетки-ритмоводители, и они отвечают генерацией потенциалов действия с большей частотой. Эта реакция входит в саморегуляцию кровеносных

сосудов (разворот б2) и в автоматическое опорожнение переполненного мочевого пузыря в отсутствие нервной регуляции (например, после повреждения спинного мозга). Унитарные гладкие мышцы часто встречаются в слоях покровной ткани и стенках полых висцеральных органов, таких как кишечник, матка, мочевой пузырь, а также мелкие кровеносные сосуды и мочеточники.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ Ca^{++} КОНТРОЛИРУЕТ СОКРАЩЕНИЕ

Внутриклеточный Ca^{++} – спусковой механизм сокращения и скелетной мышцы, и гладкой. Однако гладкая мышца не содержит *тропонина* и основной механизм действия Ca^{++} , как выяснилось, в гладкой мышце совершенно особенный. Вместо тропонина, повышение Ca^{++} (шаг 5 в нижней диаграмме) реагирует с внутриклеточным белком, названным *кальмомодулином*, образуя комплекс, в свою очередь активирующий неактивную форму фермента, киназы легких цепей миозина (КЛЦМ). Активная КЛЦМ катализирует *фосфорилирование* (передачу группы фосфата органической молекуле) определенных мелких (легких) цепей аминокислот, содержащихся в группах головки миозина. В этом процессе фосфат берется из АТФ. Без фосфорилирования головки миозина не способны к формированию поперечных мостиков с актином. Фосфорилирование активирует АТФ-азу миозина, позволяющую в дальнейшем использоваться АТФ в формировании активных поперечных мостиков, чтобы произошло сокращение. Пока концентрация внутриклеточного Ca^{++} сохраняется, миозин остается фосфорилированным и напряженность сохраняется. Когда уровень Ca^{++} уменьшается (например, мембранной Ca^{++} АТФ-азой, выкачивающей Ca^{++} из цитоплазмы), КЛЦМ оказывается инактивированной, а миозин – дефосфорилированным. Происходит расслабление мышцы, но часто не столь быстро, как предполагалось. Так или иначе, гладкомышечный миозин может сохранять свою связь с актином и выдерживать напряженность (как будто система содержит *защелку*), даже когда его АТФ-азная активность подавлена или вовсе отсутствует. Этот слабо понятный механизм позволяет мышце поддерживать напряженность с минимальными энергетическими расходами.

В дополнение к непосредственным потенциалам действия сокращение гладкой мышцы может инициироваться или изменяться возбуждением нерва, растяжением, гормонами или прямой электростимуляцией. В каждом случае стимуляция приводит к увеличению внутриклеточного Ca^{++} , из любого внеклеточного источника, через Ca^{++} каналы или из саркоплазматической сети. Деполяризация открывает активируемые напряжением Ca^{++} каналы, а растяжения открывают активируемые растяжением Ca^{++} каналы в плазматической мембране, вызывая приток внеклеточного Ca^{++} . Ацетилхолин усиливает напряженность гладкой мышцы путем увеличения внутриклеточного Ca^{++} через систему вторичных посредников фосфолипазы- IP_3 (разворот 13). Норадреналин ингибирует напряженность через вторичный посредник цАМФ, путем инактивации КЛЦМ и усилению выкачивания Ca^{++} из цитоплазмы.

АКТИВНОСТЬ МУЛЬТИУНИТАРНЫХ ГЛАДКИХ МЫШЦ ЗАВИСИТ ОТ ИННЕРВАЦИИ

Мультиунитарные гладкие мышцы больше походят на скелетную мышцу, потому что не демонстрируют спонтанной активности, а зависят от иннервации. Однако эта иннервация более диффузна, простираясь по более крупной области мембраны мышцы. Мультиунитарные гладкие мышцы найдены в крупных дыхательных путях, идущих к легким, в крупных артериях, семенных протоках, радужках и некоторых сфинктерах.

ЗАДАНИЯ: D, J и L должны быть темными.

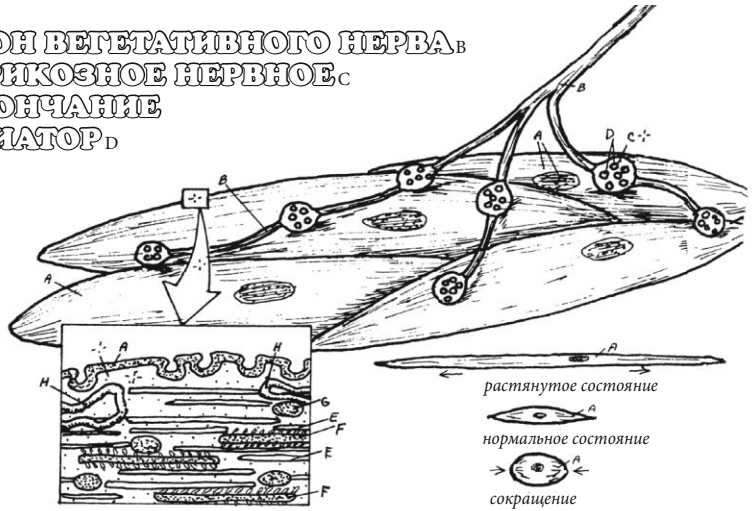
- Начните с верхнего блока; имейте в виду, что вздутое нервное окончание гладких мышц (C) не должно окрашиваться.
- Раскрасьте сравнительную картинку мультиунитарных и унитарных гладких мышц.

- Окрасьте нижний рисунок, на котором показано, каким образом Ca^{++} становится спусковым крючком сокращения, вы должны четко следовать по номерам. Обратите внимание: размер миозиновых филаментов (F) сокращен по сравнению с КЛЦМ (O).

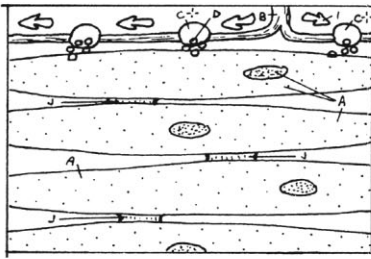
ГЛАДКОМЫШЕЧНАЯ КЛЕТКА
АКТИН
МИОЗИН
ПЛОТНОЕ ТЕЛЦЕ
САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ СЕТЬ

Гладкие мышцы отвечают за движения внутренних органов. В отличие от скелетной мускулатуры, они являются непроизвольными и адаптируются к длительному сокращению без утомления и с небольшим потреблением энергии. Они имеют плохо развитую саркоплазматическую сеть и не имеют выраженной моторной концевой пластинки. Аксоны пучка вегетативных нервных волокон, иннервирующие гладкую мышцу, имеют многочисленные варикозные вздутия, содержащие нейромедиаторы. Несмотря на то, что гладкая мышца содержит актин и миозин, эти филаменты вообще не регистрируются, таким образом, мышцы не обнаруживают наличия поперечной исчерченности. Нет никаких Z-линий; вместо этого, филаменты актина фиксируются к маленьким плотным телцам, рассеянным всюду по клетке. Такое отсутствие четкой организации, вероятно, объясняет способность гладкой мышцы сокращаться даже при растяжении на 4-5 своих длин.

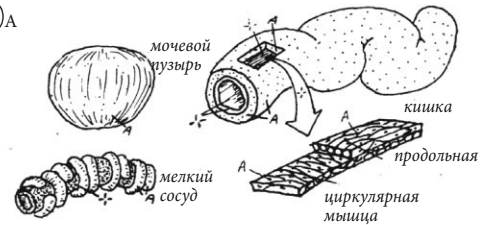
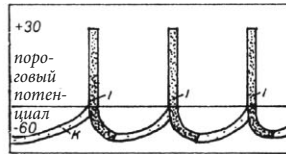
АКСОН ВЕГЕТАТИВНОГО НЕРВА
ВАРИКОЗНОЕ НЕРВНОЕ ОКОНЧАНИЕ
МЕДИАТОР



УНИТАРНАЯ ГЛАДКАЯ МЫШЦА (ВИСЦЕРАЛЬНАЯ)

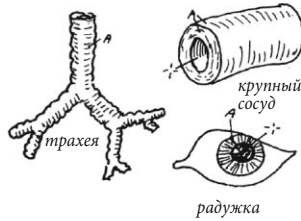
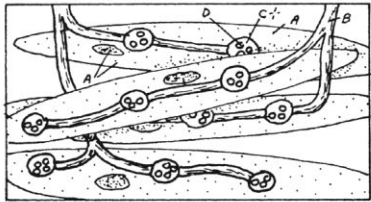


ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ
ЩЕЛЕВИДНЫЙ КОНТАКТ
ПОТЕНЦИАЛ РИТМОВОДИТЕЛЯ



Гладкие мышцы делятся на два класса: унитарные и мультиунитарные. 1. Унитарные гладкие мышцы работают вместе в группах, потому что соединяются щелевидными контактами. Они проявляют спонтанную активность с медленно возрастающими потенциалами покоя (ритмоводители), достигающими высшей точки в потенциалах действия, которые не зависят от иннервации. Возникающие сокращения являются медленными и длительными; в результате мышцы обычно пребывают в состоянии частичного сокращения или напряженности, которое называют тонусом. Иннервация не инициирует эту активность, но увеличивает или ингибирует ее. Реакция гладкой мышцы на растяжение не всегда предсказуема. Иногда она демонстрирует пластичность; когда она растянута, то снижает напряженность. В других случаях растяжение действует как стимул для сокращения. Унитарная мышца часто составляет большие слои ткани и может быть найдена в стенках полых висцеральных органов, таких как кишечник, матка и мочевой пузырь. Она также найдена в мелких кровеносных сосудах и мочеточниках. 2. Мультиунитарные гладкие мышцы больше походят на скелетную мускулатуру, потому что не проявляют спонтанной активности, а зависят от иннервации. Однако эта иннервация более диффузна, простираясь по более крупной области мембраны мышцы.

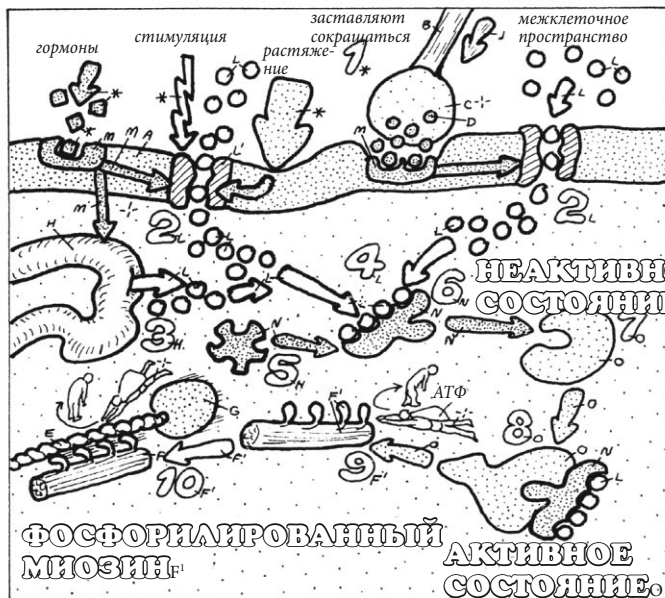
МУЛЬТИУНИТАРНАЯ ГЛАДКАЯ МЫШЦА



Ca⁺⁺ и СОКРАЩЕНИЕ МЫШЦ
МЕМБРАНЫЙ РЕЦЕПТОР
КАЛЬЦИЕВЫЙ КАНАЛ
КАЛЬМОДУЛИН

КИНАЗА ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ МИОЗИНА (КЛЦМ)

В дополнение к непосредственным потенциалам действия сокращение гладкой мышцы может инициироваться или изменяться возбуждением нерва, растяжением, гормонами или электростимуляцией (1). В каждом случае стимуляция приводит к увеличению внутриклеточного Ca⁺⁺ благодаря внеклеточным источникам через Ca⁺⁺ каналы (2) или из саркоплазматической сети (3). Повышенный Ca⁺⁺ (4) реагирует с внутриклеточным белком, кальмомодулином (5), формируя комплекс (6), который в свою очередь активирует неактивную форму фермента, киназу легких цепей миозина (КЛЦМ) (7). Активная КЛЦМ катализирует передачу фосфатов к определенным маленьким (легким) цепям аминокислот, содержащимся в группах головки миозина. В этом процессе фосфат пожертвован на реакцию АТФ → АДФ + Ф. Так или иначе, фосфорилирование позволяет актину активировать миозин, чтобы далее использовать АТФ в формировании активных поперечных мостиков, и происходит сокращение. Пока внутриклеточная концентрация Ca⁺⁺ остается выше пороговой, миозин остается фосфорилированным и напряженность сохраняется. Когда Ca⁺⁺ уменьшается, КЛЦП инактивирована, миозин дефосфорилирован, и мышца расслабляется.



Автономная (вегетативная) нервная система (АНС), вместе с эндокринной (гормональной) системой, управляет внутренними органами тела. Она иннервирует гладкую мускулатуру, сердечную мышцу и железы, управляя кровообращением, активностью желудочно-кишечного тракта, температурой тела и многими другими функциями. Большая часть этого контроля не фиксируется сознанием.

АНС разделена на две части, симпатическую и парасимпатическую нервные системы, действие которых главным образом антагонистично. Многие органы снабжаются нервами от обоих отделов, но некоторые – только от какого-то одного. Следующая таблица суммирует некоторые из этих влияний.

КАК АВТОНОМНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА ВЛИЯЕТ НА ОРГАНЫ

Орган	Воздействие симпатической системы	Воздействие парасимпатической системы
Сердце		
Мышцы	Тонус усиливается. Увеличивается сила сокращения	Тонус снижается. Сила сокращения (особенно в предсердиях) уменьшается.
Коронарные сосуды	Дилатация (β); констрикция (α)	Дилатация
Системные артериолы		
Брюшные	Констрикция	Нет эффекта
Мышечные	Констрикция (α) дилатация (β)	Нет эффекта
Легочная система:		
Бронхи	Дилатация	Констрикция
Кровеносные сосуды	Констрикция (слабая)	Возможна дилатация
Секрция из мозгового вещества надпочечников	Усиливается	Нет эффекта
Печень	Высвобождение глюкозы	Синтез небольшого количества гликогена
Потовые железы	Обильное потоотделение	Нет эффекта
Железы внешней секрции:		
Слизистые железы носа, слезные, слюнные, желудочные железы	Вазоконстрикция и немного секрция	Обильная секрция
Кишка:		
Просвет	Перистальтика и тонус снижены	Перистальтика и тонус повышены
Сфинктер	Тонус повышен	Расслабление
Желчный пузырь и желчные протоки	Расслабление	Сокращение
Почки	Меньше мочи, и слабее почечная секрция	Нет эффекта
Мочевой пузырь:		
Мышца-сжиматель	Расслабление (слабое)	Возбуждение
Треугольник	Возбуждение	Расслабление
Пенис	Эякуляция	Эрекция
Основной метаболизм	Повышен	Нет эффекта
Глаз:		
Зрачок	Расширен	Сужен
Цилиарная мышца	Несколько расслабляется	Констрикция

По: Гайтон, Холл, 1996.

СИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА АКТИВИРУЕТСЯ В СЛУЧАЕ ОПАСНОСТИ

Если мы исследуем эффекты симпатической стимуляции, оказывается, что она полезна в случае опасности. Во многих случаях оказывается, что симпатическая стимуляция подготавливает животное к тяжелым состояниям – к овладению добычей или конкурентной борьбе. Например, дыхательные пути к легким (bronхи) расширяются, облегчая частое дыхание; сердце бьется быстрее и сильнее, и печень высвобождает глюкозу в кровотоке. Кроме того, несмотря на то, что это неочевидно из таблицы, сужение кровеносных сосудов является наиболее значительным в кишечнике и наименьшим – в скелетной и сердечной мышце; таким образом, кровоток перераспределяется в пользу сердечной и скелетной мускулатуры, где это наиболее необходимо. Рассматриваясь с этой точки зрения, часто антагонистическая, парасимпатическая нервная система служит вегетативной функции. Однако обобщение, что симпатическая нервная система подготавливает животное к тяжелым состояниям, имеет несколько важных исключений; например, симпатический контроль кровеносных сосудов к коже, прежде всего, ответствен за терморегуляцию. Тем не менее, обобщение служит полезной помощью для запоминания разнообразных функций двух отделов АНС.

ГАНГЛИИ – РЕЛЕ СИГНАЛОВ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Диаграммы внизу разворота иллюстрируют, что пучки вегетативных нервных волокон отличаются от тех, которые идут в скелетную мышцу. Вместо того, чтобы идти непосредственно к цели, пучки вегетативных нервных волокон сначала дают синаптические связи с другими нейронами, затем передающими импульсы к органам. Эти синаптические ретрансляционные станции называют ганглиями. Нервы, передающие импульсы в ганглии, называют *преганглионарными волокнами*; те, которые переключают реле импульсов к органам, называют *постганглионарными волокнами*. Оба отдела АНС используют один и тот же медиатор – ацетилхолин – чтобы передавать импульсы по синаптическим связям, от пре- к постганглионарным волокнам в вегетативных ганглиях. Однако эти два отдела высвобождают различные химические медиаторы в своих постганглионарных терминалах, образующих связь с органами. Парасимпатическая постганглионарная передача, опять же, использует ацетилхолин; симпатическая постганглионарная передача использует норадреналин (разворот 20).

МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО НАДПОЧЕЧНИКОВ ВЫДЕЛЯЕТ МЕДИАТОРЫ ПРЯМО В КРОВЬ

Мозговое вещество надпочечников – по сути железа, напоминающая симпатический ганглий. Оно стимулируется ацетилхолином, высвобождаемым симпатическими преганглионарными нервами, имеющими прямые синаптические связи с железой. Однако никакие постганглионарные волокна не выходят из подобной ганглию железы. Вместо этого, активированные клетки секретируют смесь норадреналина и родственного ему адреналина непосредственно в кровотоке. Больше деталей о мозговом веществе надпочечников дано на развороте 125; тема высших мозговых центров, управляющих АНС, раскрыта на разворотах 107 и 108.

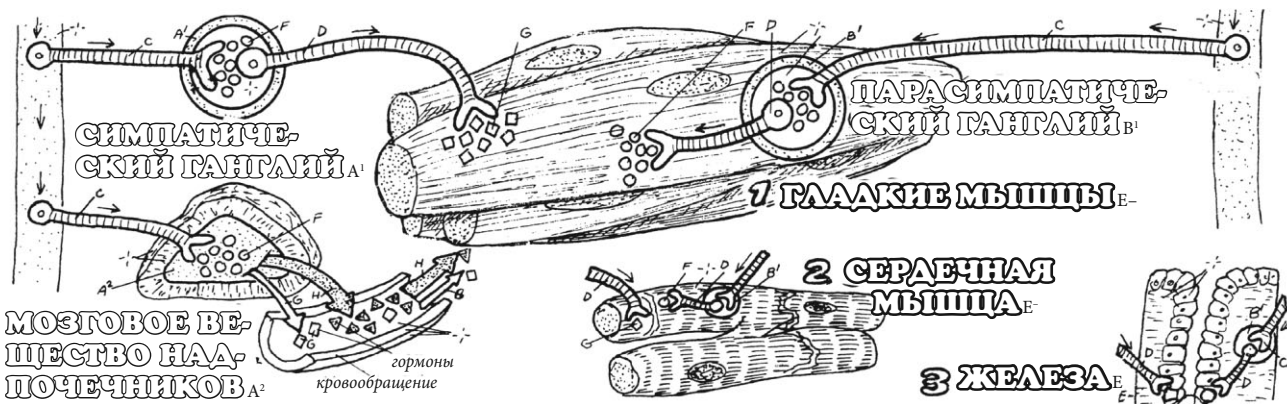
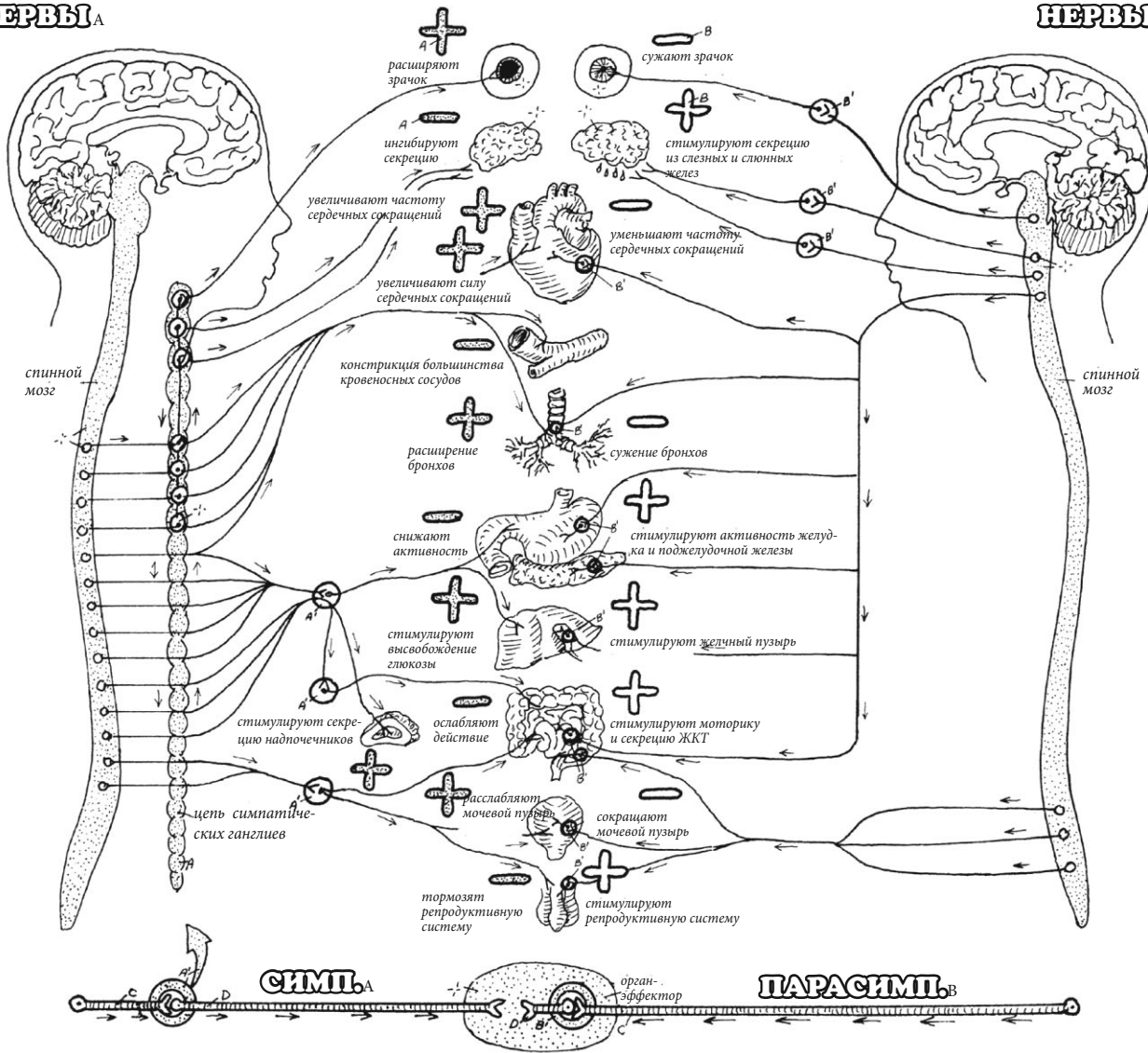
ЗАДАНИЯ: D – темный.

1. Начните сверху, проложите свой путь к центру, отмечая стимулирующие и подавляющие эффекты симпатических и парасимпатических нервов на железы и мышцы тела. Закрасьте мелкие кружочки, представляющие симпатические ганглии (B^1) в разнообразных органах. Нижняя диаграмма (ниже половых органов) демонстрирует общее

правило расположения ганглиев каждой системы (надписи – в нижнем левом углу). Отметьте верхние три ганглия симпатической системы – это исключение; ведь они лежат в стороне от контролируемого органа. 2. Нижний блок текста объясняет верхнюю диаграмму, вводя понятия пре- и постганглионарных медиаторов. Закрасьте названия различных контролируемых клеток, но не сами эти клетки.

СИМПАТИЧЕСКИЕ НЕРВЫ А

ПАРАСИМПАТИЧЕСКИЕ НЕРВЫ В

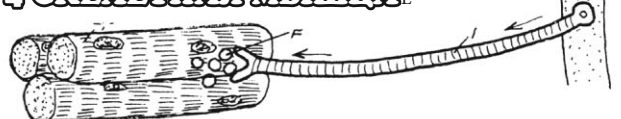


ПРЕГАНГЛИОНАРНОЕ ВОЛОКНО, ПОСТГАНГЛИОНАРНОЕ ВОЛОКНО, МЕДИАТОРЫ:

- АЦЕТИЛХОЛИН** F
- НОРАДРЕНАЛИН** G
- АДРЕНАЛИН** H

СОМАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

4 СКЕЛЕТНАЯ МЫШЦА E



На этом развороте мы продолжаем наше обсуждение автономной нервной системы (АНС), уделяя внимания разнообразию рецепторов. Число идентифицированных рецепторов постоянно растет. Так как каждый тип рецепторов инициирует свою собственную характерную реакцию, детали их действий соответствуют интерпретациям физиологических событий и критически важны для разработки специфических медицинских препаратов.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Быстрые никотиновые рецепторы обнаружены в преганглионарных синапсах АНС, а также в нервно-мышечных синапсах. Пресинаптические события в холинергических (высвобождающих ацетилхолин) синапсах подробно обсуждались на развороте 20. Реакции на препараты показывают, что не все холинергические рецепторы идентичны. Они отнесены к двум группам: *никотиновые* и *мускариновые*. Никотиновые рецепторы отвечают на никотин, как если бы он был ацетилхолином, но не чувствительны к мускарину, яду, найденному в некоторых грибах и в гнилой рыбе. Никотиновые рецепторы являются возбуждающими, и их реакция быстра, завершаясь в пределах миллисекунд. Они найдены в нервно-мышечном соединении и в преганглионарных синапсах АНС. Эти рецепторы могут быть заблокированы ядом кураре.

Мускариновые рецепторы – богатое видами семейство. Мускариновые рецепторы отвечают на мускарин, но не на никотин. Это G-белок-ассоциированные рецепторы, которые могут быть возбуждающими или тормозными, и их реакция часто длится вплоть до многих секунд. Они найдены в сердечной мышце, гладкой мускулатуре и экзокринных железах, а также на нейронах. В отличие от никотиновых рецепторов, они не чувствительны к кураре, но могут быть заблокированы атропином – действующим веществом лекарственного средства, синтезируемого из яда белладонны. Существует три крупных группы мускаринового семейства рецепторов.

1. **M₁ рецепторы ("нервные")** найдены на нейронах центральной нервной системы и на симпатических постганглионарных нейронах, а также на клетках желудка, секретирующих кислоту желудочного сока. Они действуют путем образования IP₃, DAG, а также увеличивают внутриклеточный уровень Ca⁺⁺ (разворот 13).

2. **M₂ рецепторы ("сердечные")** найдены на сердечной и гладкой мышце. Они функционируют путем открытия K⁺ каналов (разворот 13) и торможения аденилатциклазы, с последовательным сокращением производства цАМФ (разворот 12).

3. **M₃ рецепторы ("железистые/гладкомышечные")** оказывают главным образом возбуждающие влияния. Действуя через IP₃, DAG, Ca⁺⁺ как через вторичные посредники, они стимулируют железистые выделения и сокращение висцеральной гладкой мускулатуры, кроме того, некоторые рецепторы IP₃ вызывают расслабление гладких мышц кровеносных сосудов (вазодилатацию) через синтез NO в соседних эндотелиальных клетках (разворот 43).

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Функции синапсов разные, но начальные этапы работы всех их одни и те же. В *адренергических* (высвобождающих норадреналин) синапсах пресинаптические события следуют по той же схеме, что описана для холинергических аксонов (разворот 20). Синтез медиатора начинается с аминокислоты тирозина, закачанной в нервное окончание с помощью Na⁺-тирозиновый котранспортер. Синтез использует общий путь, который в других нейронах и в надпочечниках используется для образования двух дополнительных медиаторов, дофамина и адреналина. (Все трое – *норадреналин*, *адреналин* и *дофамин* – члены одного семейства химиче-

АНС: МЕДИАТОРЫ И РЕЦЕПТОРЫ

ских соединений, катехоламины.) Хранение норадреналина во внутриклеточных синаптических пузырьках важно, чтобы защитить его от действия внутриклеточного фермента деградации, *моноаминоксидазы* (МАО), находящейся на внешней поверхности митохондрии. Как только медиатор секретирован в синаптическую щель, норадреналин продолжает действовать, пока не вернется в пресинаптическую терминаль аксона (Na⁺-норадреналиновый котранспортер) или не распространится диффузией. Приблизительно 70% высвобожденного норадреналина возвращается интактным с помощью механизма обратного захвата и закачивается в синаптические пузырьки, где вещество может быть снова использовано. Несмотря на то, что существует внеклеточный фермент деградации, *катехол-O-метилтрансфераза*, который инактивирует норадреналин, он не сконцентрирован в синаптической области а, оказывается, разрушает в основном те катехоламины, которые высвободились или секретировались (надпочечниками) в кровотоке.

Адренергических рецепторов тоже немало. Адренергические рецепторы также могут быть подразделены на две главных группы: *бета рецепторы* и *альфа*. α-рецепторы более чувствительны к норадреналину, чем к адреналину, в то время как обратное верно для β рецепторов. И α, и β рецепторы имеют различные подтипы: α₁, α₂, β₁ и β₂. Каждый подтип инициирует последовательность вторичных посредников, начинающуюся с активации G-белка. Примеры их действий даны ниже.

Эффекты активации рецептора α₁ часто отражают особенность симпатической нервной системы: "бей или беги". Они вызывают сужение кровеносных сосудов, помогая поддержать кровяное давление, и они ингибируют подвижность пищеварительных органов путем сжатия мышц сфинктера и при этом – релаксации ткани, не относящейся к сфинктеру. Кроме того, они помогают мобилизовать энергию гликогена печени, расщепляя его на глюкозу. Эти рецепторы оперируют формированием IP₃, DAG и увеличения внутриклеточного Ca⁺⁺ (разворот 13).

Рецепторы α₂ найдены в пресинаптических окончаниях адренергических нервов, где они – существенный элемент в регуляции с обратной связью секреции нейромедиатора. Когда адренергический медиатор высвобожден, он распространяется во всех направлениях. Некоторые молекулы достигают своего целевого рецептора на постсинаптической мембране, но другие активируют α₂ рецепторы на пресинаптической мембране. Здесь они ингибируют Ca⁺⁺ каналы (уменьшая Ca⁺⁺ приток) и сокращение дальнейшего высвобождения медиатора (норадреналина) (см. разворот). Эти рецепторы также найдены на гладких мышцах кровеносных сосудов, где они вызывают сокращение. В целом они уменьшают производство цАМФ, ингибируя аденилатциклазу.

β₁ рецепторы известны своими эффектами на сердце, где они вызывают увеличение частоты и силы сокращений. Они также вызывают релаксацию гладких мышц пищеварительного тракта. Их действия объясняются увеличением цАМФ.

β₂ рецепторы действуют через цАМФ, чтобы вызвать бронходилатацию, расширение сосудов, расслабление висцеральной гладкой мышцы и преобразование гликогена в глюкозу в печени.

В одной и той же ткани могут быть разные типы рецепторов. Два графика ниже на правой стороне разворота иллюстрируют, как понимание типов рецептора может решить проблему кажущихся противоречий. Первый график показывает, что инъекция адреналина увеличивает кровяное давление, потому что адреналин, действуя прежде всего через альфа-рецепторы, сжимает маленькие кровеносные сосудики. Вторая иллюстрация показывает, что происходит, когда альфа-рецепторы заблокированы лекарственным средством. Теперь проявляется действие адреналина на бета-рецепторы. Та же доза адреналина, действующего через бета-рецепторы, расширяет кровеносные сосуды и снижает кровяное давление.

ЗАДАНИЯ: Используйте светлые цвета для В и Н.

1. Начните с того, как тирозин (А) входит в адренергический аксон на верхнем левом рисунке, и переходите к пронумерованной последовательности.

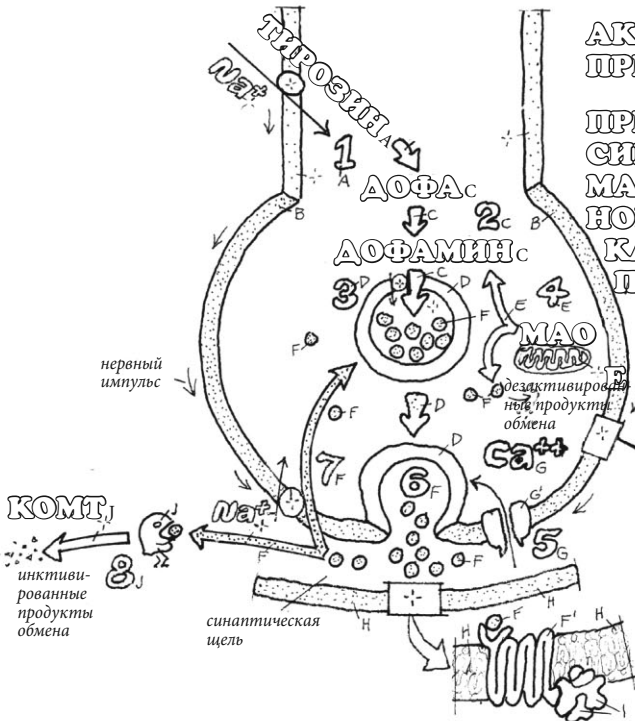
2. Особо отметьте увеличенный α-рецептор (F1), пресинаптической мембраны (В) основной иллюстрации; другие рецепторы, включая холинергические, находятся в постсинаптической мембране (Н).

3. Завершите графиками адреналина внизу справа.

В адренергических (высвобождающих норадреналин) синапсах синтез начинается с аминокислоты тирозина, попадающего в нервное окончание с помощью Na^+ -тирозинного котранспортера (1). Синтетический путь для норадреналина производит два промежуточных продукта, ДОФА и дофамин (также медиатор) (2), (нейромедиаторы дофамин и норадреналин, а также адреналин, гормон коры надпочечников, являются членами одного химического семейства, называемого катехоламинами.) Дофамин транспортируется в пузырьки, где он преобразуется в норадреналин (3). Хранение норадреналина во внутриклеточных везикулах защищает его от действия внутриклеточного фермента деградации MAO

(4), находящегося на внешней поверхности митохондрии. Потенциал действия активирует Ca^{++} каналы (5), и поступление Ca^{++} вызывает экзоцитоз синаптических пузырьков, высвобождающих норадреналин (6). Оказавшись в синаптической щели, норадреналин продолжает действовать, пока не возвращается в терминаль аксона через Na^+ -котранспортер (7) или не распространяется слишком далеко, чтобы быть инактивированным внеклеточным ферментом катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) (8). Захваченный норадреналин возвращается назад, в клетку, входит в синаптические пузырьки через тот же везикулярный транспортер, что импортирует дофамин. (8).

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ НЕЙРОН

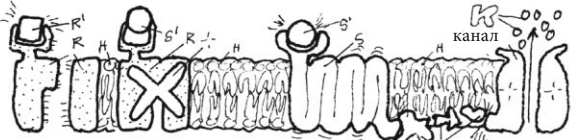


АКСОН
 ПРЕСИНАПТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА В
 (ТЕРМИНАЛЬ НЕЙРОНА)
 ПРЕДШЕСТВЕННИКИ (СИНТЕЗ) С
 СИНАПТИЧЕСКИЙ ПУЗЫРЕК D
 MAO E
 НОРАДРЕНАЛИН F
 КАЛЬЦИЕВЫЙ КАНАЛ G
 ПОСТСИНАПТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА H
 НА РЕЦЕПТОР F'
 С БЕЛОК КОМТ I

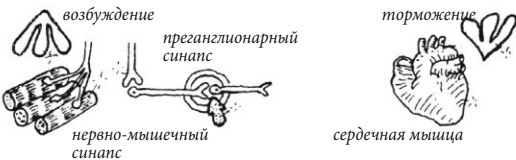
ФОСФОЛИПАЗА K
 АДРЕНАЛИН L
 АЦЕТИЛТИЛКАЗА M
 ААГ N IP_3 O АТФ P ЦАМФ Q

АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

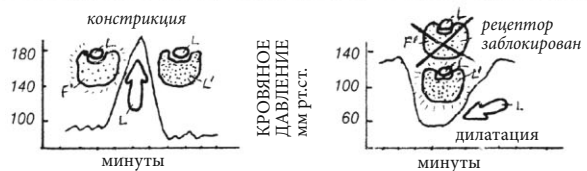
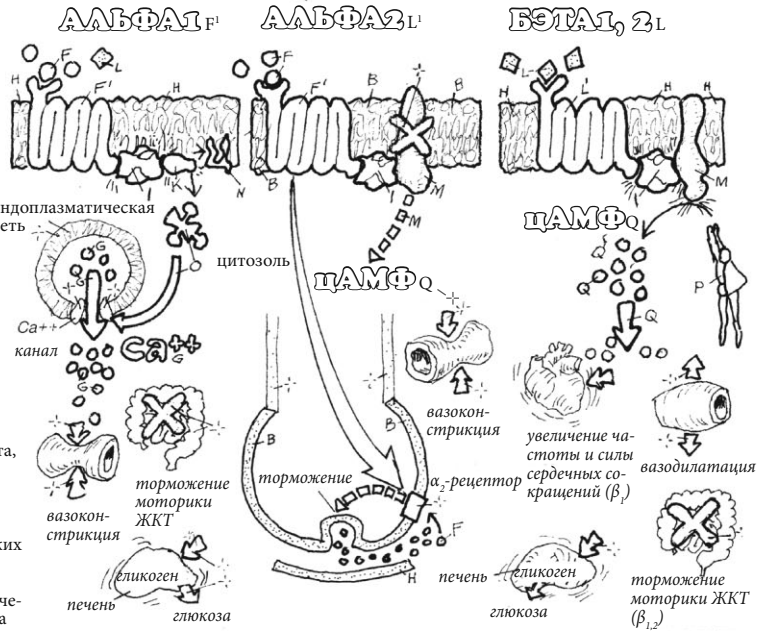
ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ



НИКОТИНОВЫЕ НИКОТИН R' МУСКАРИНОВЫЕ МУСКАРИН S'



Адренергические рецепторы разделяются на две главных группы, альфа и бета, α -рецепторы более чувствительны к норадреналину, чем к адреналину, в то время как обратное верно для β -рецепторов. И α - и β -рецепторы делятся на различные подтипы: α_1 , α_2 , β_1 и β_2 . Каждый подтип инициирует последовательность вторичных посредников, начинающуюся с активации G-белка. Примеры их действий проиллюстрированы. Рецепторы α на пресинаптической мембране вовлечены в регуляцию секреции медиатора с обратной связью. Когда норадреналин высвобождается, некоторые молекулы достигают своей постсинаптической цели, но другие активируют α рецепторы на пресинаптической мембране. Здесь они ингибируют дальнейшее высвобождение медиатора путем ингибирования Ca^{++} каналов через G-белковое торможение производства цАМФ. (Эти рецепторы также найдены на гладких мышцах кровеносных сосудов, где они вызывают сужение просвета.) Холинергические рецепторы отнесены к двум группам: никотиновые и мускариновые. Никотиновые рецепторы отвечают на никотин, но не на мускарин. Эти возбуждающие рецепторы найдены в нервно-мышечных синапсах и в преганглионарных синапсах АНС. Мускариновые рецепторы отвечают на мускарин, но не на никотин. Они - соединены с G-белком и могут быть возбуждающими или тормозными. Они найдены в сердечной мышце, гладкой мышце и экзокринных железах, а также на нейронах. Иллюстрация показывает рецептор M2, найденный на сердечных клетках и открывающий K^+ каналы, замедляющие частоту сердечных сокращений. Другие мускариновые рецепторы, найденные на нейронах, гладкой мускулатуре и экзокринных железах, оперируют через $\text{IP}_3/\text{Ca}^{++}/\text{ДАГ}$ или через торможение производства цАМФ.



ВОЗДЕЙСТВИЕ АДРЕНАЛИНА

На первый взгляд, анатомия кровообращения – сущий хаос! Его основная функциональная вытеснена фактом, что сердце, оказывается, – единственный анатомический орган, который фактически составлен из двух отдельных, функционально различных насосов. Правые отделы сердца качают кровь к легким, где кровь принимает кислород и отдает углекислый газ; левое сердце качает кровь к тканям, где фактически происходит обратное. Далее, несмотря на то, что легких, казалось бы, два органа (справа и слева), оба легких делают точно одно и то же; они – в действительности единый орган. Мы можем использовать эти идеи, чтобы распутать кровообращение.

Начните путем разделения сердца на два его функциональных отдела воображаемой непроницаемой перегородкой, септой (стеной), делящей сердце на правый и левый насосы. Разделите эти насосы и поместите все сосуды, входящие в каждое сердце или из него, в абсолютно параллельные пространства. Это может быть достигнуто, действительно не ставя под угрозу функциональный путь, избранный кровью. Наконец, представьте легкие как единый орган, и вы придете в простой круг, показанный на иллюстрации в правом верхнем углу. Здесь все *легочные артерии* (т.е. артерии, оставляющие правые отделы сердца и идущие в легкие) собраны в единственный функциональный путь, как и все легочные вены (вены, оставляющие легкие и входящие в левое сердце). Точно так же собраны все системные артерии (т.е. те, которые оставляют левое сердце, направляясь во все ткани тела, кроме легочной), как и все системные вены (вены, оставляющие ткани, не относящиеся к легким, и выбрасывающие свое содержимое в правые отделы сердца). Как проиллюстрировано в функциональной диаграмме, северный полукруг (между правым и левым сердцем), выполняющий поставки легким, называют *малым кругом кровообращения*. Южный полукруг (между левым и правым сердцем) ответствен за поставки остальной доле тканей тела; его называют *большим кругом кровообращения*. Восточный полукруг содержит обогащенную кислородом кровь. В западном полукруге кровь бедна кислородом.

ХАРАКТЕРИСТИКИ КРОВОТОКА И ЕГО СКОРОСТЬ

Следуйте диаграммам на противоположной странице, показывающим важные свойства кровотока через этот кольцевой путь.

Кровоток в покое выглядел бы одинаково, в каком бы месте мы бы ни решили посмотреть на поперечном срезе. С каждой минутой устойчивого состояния сумма крови, вытекающей из правых отделов сердца, равняется сумме, текущей в левое сердце. Если бы это не было правдой – например, если бы мощность правых отделов сердца была больше,

чем поставки левому сердцу, – то кровь постоянно накапливалась бы в легких. С другой стороны, если бы мощность правых отделов сердца была меньше, чем приток крови в левое сердце, то кровь оттекала бы от легких. На мгновение некоторые подобные изменения могут произойти, но в среднем, в течение существенного промежутка времени, наше заключение правильно. Этот аргумент может быть применен к любой секции диаграммы. Когда среднестатистический взрослый пребывает в покое, этот поток составляет приблизительно 5000 мл в минуту.

1. Кровоток = скорость кровотока × площадь поперечного сечения. Скорость кровотока представляет собой то, сколько частиц проходит (точнее, объем прохождения этих "частиц") через поперечное сечение сосуда за одну минуту; измеряется в мл/минуту. Диаграмма иллюстрирует отношение между этими двумя параметрами.

2. Суммарная площадь поперечного сечения сосудистого дерева наибольшая у капилляров. Под суммарной (общей) площадью поперечного сечения мы подразумеваем сумму поперечных сечений всех сосудов подобного типа – например, главных артерий, незначительных артерий, капилляров, главных вен. Начинаясь в аорте и прогрессируя к ткани, общее поперечное сечение сосудистого дерева становится больше и больше, пока не достигнет максимума в капиллярах. Несмотря на то, что каждое ветвление меньше по диаметру, чем его прародитель, само ветвление настолько мощно, что начинает быстро окупать сокращение размера любого сосуда. По мере прогресса от капилляров до венул, к венам и назад, к сердцу, происходит перемена.

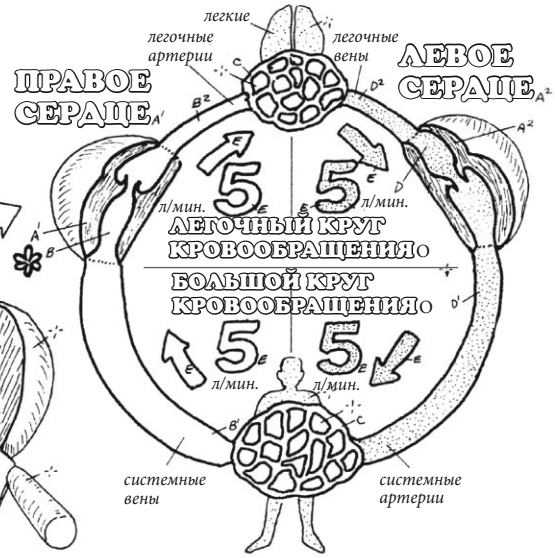
3. Скорость кровотока в капиллярах наименьшая. Это так, потому что ток крови является постоянным всюду по сосудистому дереву и общая площадь поперечного сечения является самой большой в капиллярах. Уравнение общего кровотока = скорость крови × общая площадь поперечного сечения, показывает, что, поскольку площадь поперечного сечения увеличивается, скорость крови уменьшается, так, чтобы произведение этих двух множителей не изменялось. (Тот же аргумент относится к реке, где расширение русла сопровождается замедлением течения.) Из этого следует, что скорость будет наименьшей там, где суммарная площадь является самой большой (в капиллярах). Это важно, потому что капилляры очень коротки (приблизительно 0,1 см), и если бы кровь не замедлялась, то не было бы достаточно времени для обмена (например, O_2) между кровью и тканями. Так, кровь обычно проводит приблизительно 1 секунду в капилляре; если бы она шла с той же скоростью, что в аорте, то ей бы удалось пробыть там всего 0,001 секунды, а это 1000-кратное сокращение эффективности обмена.

ЗАДАНИЯ: Используйте синий для В, фиолетовый – для С, красный – для D.

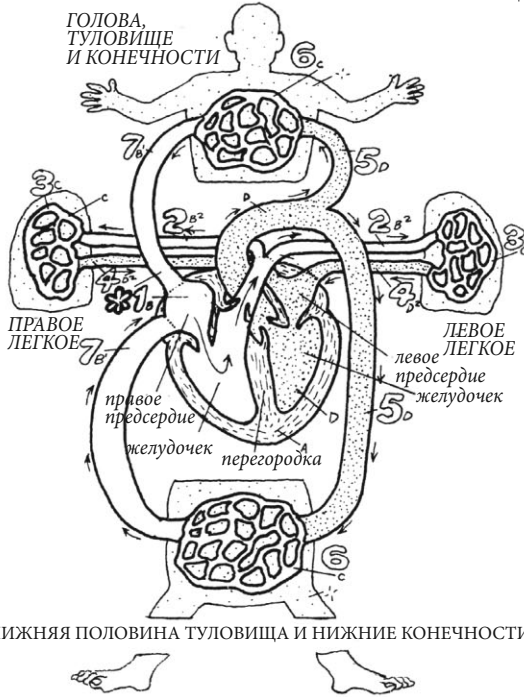
1. Начните с анатомического описания кровотока. По шагам, начиная с цифры 1, двигайтесь от правого предсердия (помечено звездочкой).
2. Закрасьте картинки функций кровотока, начиная опять же с правого предсердия.
3. Раскрасьте диаграммы связей между кровотоком площадью кровоснабжаемой поверхности и скоростью кровотока.
4. Раскрасьте схему- пояснение в нижнем правом углу, демонстрирующую биофизические законы, действующие на кровь в организме

МИОКАРДА_A
ДЕЗОКСИГЕНИРОВАННАЯ КРОВЬ_B
СИСТЕМНЫЕ ВЕНЫ_{B'}
ЛЕГОЧНЫЕ АРТЕРИИ_{B'}
КАПИЛЯРЫ_C
ОКСИГЕНИРОВАННАЯ КРОВЬ_D
СИСТЕМНЫЕ АРТЕРИИ_{D'}
ЛЕГОЧНЫЕ ВЕНЫ_{D'}

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТОКИ

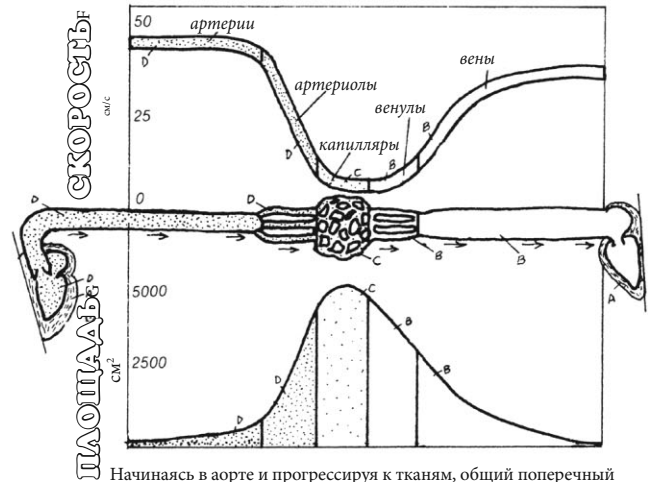


АНАТОМИЧЕСКИЙ КРОВОТОК



Стационарный кровоток через любое общее поперечное сечение сосудов одинаков. В течение каждой минуты сумма крови, вытекающей из правых отделов сердца, равняется сумме, притекающей в левое сердце; если бы это не было верно, то кровь накапливалась бы постоянно в легких. На мгновение некоторые подобные изменения происходят, но в среднем, за существенный промежуток времени, наше заключение правильно. Тот же аргумент может быть применен к любому отделу кровеносной системы. В покое у среднестатистического взрослого этот поток составляет приблизительно 5000 мл в минуту.

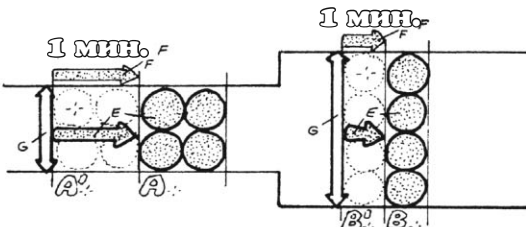
ИЗМЕНЕНИЕ СКОРОСТИ



Начинаясь в аорте и прогрессируя к тканям, общий поперечный разрез сосудистого дерева становится больше и больше, пока не достигает максимума в капиллярах. Несмотря на то, что каждый следующий сосуд меньшего диаметра, чем его предшественник, количество ветвлений настолько многочисленно, что начинает быстро давать компенсацию сокращения размера любого сосуда. Прогрессируя от капилляров до венул к венам и назад, к сердцу, кровь меняет свою скорость. Поскольку суммарная площадь сечения является самой большой в капиллярах, а кровь одна и та же во всех отделах, из этого следует, что скорость крови должна быть самой медленной в капиллярах. Это важно, потому что капилляры очень коротки (приблизительно 0,1 см), и если бы кровь не замедлялась, то там не было бы времени для обмена (например, O₂) между кровью и тканями. Так, кровь обычно проводит приблизительно 1 секунду в капилляре. Если бы она шла с той же скоростью, что в аорте, то это время было бы уменьшено до всего лишь 0,001 секунды, а это 1000-кратное сокращение.

Скорость крови представляет скорость "частиц" крови в потоке - т.е. как далеко частица уходит за одну минуту. Ток крови представляет собой то, сколько частиц он передает (точнее, объем прохождения этих "частиц") на данном поперечном разрезе сосуда за одну минуту; это измеряется в мл/минуту.

КРОВОТОК_E = СКОРОСТЬ_F × ПЛОЩАДЬ_G



Кровоток = скорость × площадь поперечного сечения. Вы можете проверить это в примере, показанном выше. Общий поперечный разрез трубки В превышает таковой А вдвое, так, чтобы данная длина трубки около В содержала вдвое больше объемных элементов, чем содержится на подобную длину в А. С постоянным потоком число объемных жидких элементов, проходящих через плоскость в А за одну минуту, должно равняться числу, проходящему через плоскость В за одну минуту (= 4 в нашем примере). Если это произошло, элементы в А должны были пройти точку А' одну минуту назад, в то время как в В - пройти точку В'. В течение той же минуты предметы в В проходили вдвое большее расстояние, чем в В; их скорость вдвое больше.

Сердце является полым органом со стенками из сердечной мышечной ткани. Когда они возбуждены, эти мышцы сокращаются, утолщаются и сжимаются, вынуждая кровь течь в направлениях, единственно разрешенных сердечными клапанами. Сердечная и скелетные мышцы похожи во многих отношениях: оба вида являются полосатыми, содержат актиновые и миозиновые филаменты (см. разворот 22), которые вкладываются друг в друга, словно пальцы, и скользят близко друг к другу во время сокращения; оба вида могут быть электрически возбуждены; и оба получают потенциалы действия, распространяющиеся вдоль поверхностной мембраны, неся возбуждение ко всем частям мышцы. Но также существуют существенные различия.

1. **Длительность сердечного потенциала действия весьма велика, длится на протяжении всего сокращения.** Потенциалы действия сердечной мышечной ткани в 100 раз более длительные, чем в скелетной мышце.

2. **Длительен и период рефрактерности.** Это связано с продленным потенциалом действия, значительную часть сократительного цикла занимает рефрактерность. Это подразумевает что:

3. **Сокращение сердечных мышц происходит резко, толчками.** В скелетной мышце сокращения, происходящие в ответ на быстро повторяющуюся стимуляцию, могут суммироваться или "соединяться", чтобы обеспечить слаженные, длительные сокращения. Это не может происходить в сердечной мышце, потому что длинный период рефрактерности "отменяет" любой стимул, приходящий прежде, чем сердце расслабит. Расслабление между ударами важно для сердца, чтобы заполниться кровью, которая будет выброшена из него при следующем ударе.

4. **Межклеточные контакты в волокне сердечной мышцы – нексусы, т.е. щелевые контакты.** Это каналы, позволяющие потенциалам действия проходить от одной клетки к следующей и гарантировать, что все сердце одновременно участвует в каждом сокращении. Сердечное сокращение происходит по закону "все или ничего". Напротив, клетки скелетной мышцы электрически изолированы; одна клетка может сократиться, в то время как соседние остаются невозбужденными.

5. **Сердечная мышца возбуждает сама себя.** В норме скелетная мышца сокращается, только если получает нервный импульс. Нервы, несущие импульсы к сердцу, влияют на частоту и силу сокращения, но они не инициируют первичное сердечное сокращение. Когда эти нервы разрушены, сердце продолжает биться, несмотря ни на что. Напротив, когда разрушены нервы, идущие к скелетной мышце, она парализована.

ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ ДОСТИГАЕТСЯ ЗА СЧЕТ ВХОДА Ca^{++}

Форма потенциала действия варьирует у клеток различных отделов сердца. Рисунок сверху демонстрирует внутриклеточную регистрацию потенциала от волокон Пуркинье. Эти волокна сердечной мышцы особенно хорошо владеют мастерством проведения импульсов. Они также могут возбуждать сами себя; когда волокно Пуркинье изолировано, оно продолжает биться в своем собственном ритме. Заметьте, что потенциал покоя не находится на одном уровне; он медленно повышается до порогового уровня и инициирует возникновение потенциала действия. Начало потенциала действия (очень быстрое повышение потенциала) аналогично в нерве и скелетной мышце. В каждом случае повышение происходит из-за открытия Na^+ каналов, что позволяет положительно заряженным Na^+ ионам лавинообразно входить в клетку с наружной стороны, где их концентрация высока. Во всех трех случаях открытие Na^+ каналов вызывается деполяризацией мембраны, так, что возникает *положительная обратная связь* (деполяризация → открытие Na^+ каналов → деполяризация). В нерве и скелетной мышце это сопровождается инактивацией Na^+ каналов вместе с открытием K^+ каналов, что повторно поляризует мембрану,

ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ СЕРДЦА

и очень быстро. В сердечной мышце события разворачиваются не так: Na^+ каналы инактивируются, но открытие K^+ каналов задерживается. Между тем, мембранный потенциал находится в стабильном плато благодаря небольшим количествам Ca^{++} , входящего через Ca^{++} каналы, открывшиеся в ответ на деполяризацию. Небольшие количества входящего Ca^{++} просто уравнивают небольшие количества выходящего K^+ . Наконец, через 0,2 или 0,3 секунды открываются K^+ каналы, Ca^{++} каналы закрываются, и мембрана быстро деполяризуется. Потенциал падает до минимума и затем начинает медленно повышаться до порогового уровня, поскольку цикл повторяется. Этот тип мембранного потенциала "покоя", спонтанно повышающегося к возбуждению, называют пейсмекерным потенциалом. Потенциалы действия, зарегистрированные из разных областей желудочка, подобны, но их потенциал покоя остается на одном уровне. Когда они изолированы, они сокращаются.

СИНУСНЫЙ УЗЕЛ – ЭТО РИТМОВОДИТЕЛЬ

Потенциалы действия, зарегистрированные от синоатриального или атриовентрикулярного узлов, отличаются. Вместо Na^+ каналов, мембранной деполяризацией активируются Ca^{++} каналы, и внутренний поток Ca^{++} ответствен за восходящую фазу потенциала действия. Далее пейсмекерный потенциал достигает порога весьма быстро; когда клетки синоатриального узла изолированы, они бьются с большой частотой – быстрее, чем в атриовентрикулярном узле и волокнах Пуркинье. В интактном сердце клетки синоатриального узла задают ритм сокращений всего сердца; синоатриальный узел является ритмоводителем. Эти быстро сокращающиеся клетки становятся возбужденными первыми и передают свое возбуждение всем остальным. Несмотря на то, что многие клетки способны к сокращению с собственной (меньшей) частотой, они никогда так не делают, потому что их ведут на более быстром уровне импульсы, генерируемые в синоатриальном узле.

Ионный поток во время пейсмекерного потенциала является небольшим и плохо регистрируемым. Он, как полагают, происходит из трех различных каналов: (1) специальные Na^+ каналы (названные funny – "странными" – каналами), которые открываются, как только потенциал возвращается к своему значению "покоя"; (2) Ca^{++} каналы, которые активируются деполяризацией; а также (3) очень медленно закрывающиеся K^+ каналы, ответственные за окончание плато и реполяризацию. Волокна Пуркинье имеют подобный ритмоводитель, но Ca^{++} каналы в них не так выражены.

ВОЛОКНА ПУРКИНЬЕ ОБЕСПЕЧИВАЮТ БЫСТРУЮ ПЕРЕДАЧУ ИМПУЛЬСА В ЖЕЛУДОЧКАХ

Ритмоводитель может инициировать скоординированное биение, только если существует быстрое проведение импульса ко всем частям сердца. Это важно, потому что предсердия и желудочки отделены связкой соединительной ткани, не проводящей импульсы. Требуемый путь сформирован атриовентрикулярным узлом и *системой Пуркинье*, показанной в нижней диаграмме. Атриовентрикулярный узел представляет собой единственный проводящий импульсы мост между предсердиями и желудочками. Требуется лишь приблизительно 0,04 секунды, чтобы импульс прошел из своего места генерации в синусном узле к началу атриовентрикулярного узла, но к тому времени, когда импульс наконец оставляет синусный узел, чтобы появиться в связке, произойдет дополнительная задержка приблизительно на 0,11 секунд. Эта атриовентрикулярная задержка обеспечивает время для предсердий, чтобы закончить их сокращение, прежде чем начнут сокращаться желудочки. Пройдя мимо атриовентрикулярного узла, импульс быстро передается через волокна Пуркинье всем частям желудочка, гарантируя, чтобы все части бились в унисон, чтобы сообщить крови максимальное ускорение.

ЗАДАНИЯ: Используйте темные цвета для структур J и K, а для H и I – светлые.

1. Начните справа, сверху. Раскрасьте каждую фазу потенциала действия на диаграмме мембраны и схему- пояснение.

2. Раскрасьте два графика, на которых показано возбуждение, распространяющееся из различных участков сердца.

3. Раскрасьте большой рисунок сердца, руководствуясь подписями, начиная слева и не забудьте про диаграмму справа.

ПЕЙСМЕКЕРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ А

ПОТЕНЦИАЛЫ ДЕЙСТВИЯ:

- ВЫСОКАЯ Na^+ ПРОНИЦАЕМОСТЬ В
- ВЫСОКАЯ Ca^{++} ПРОНИЦАЕМОСТЬ С
- ВЫСОКАЯ K^+ ПРОНИЦАЕМОСТЬ D
- ПЕРИОД РЕФРАКТЕРНОСТИ E
- СОКРАТИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ F
- ЭЛЕКТРОД G

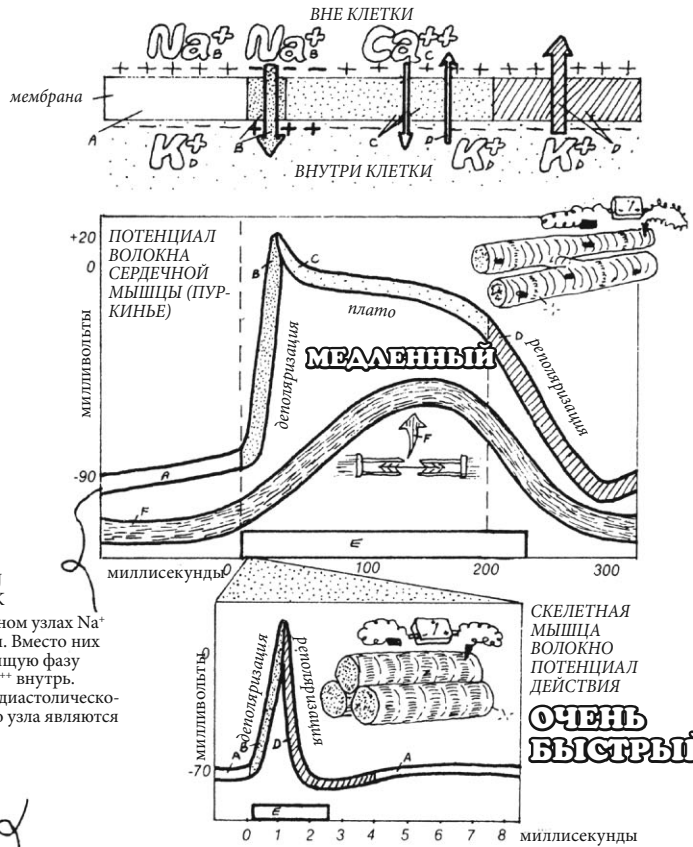
Потенциал действия в сердечных клетках Пуркинье начинается с потенциала покоя, дрейфующего вверх, пока он не достигает порога, когда возникает быстрое повышение Na^+ проницаемости и Na^+ входит в клетку. Высокая Na^+ проницаемость быстро инактивируется, и следует длительный период плато, где стабильный уровень потенциала поддерживается медленным входом Ca^{++} и медленным выходом K^+ , что создает почти баланс. Наконец K^+ проницаемость увеличивается, выход K^+ доминирует, и потенциал быстро возвращается к уровню покоя. Потенциал действия длится в течение сокращения, обеспечивая длительный период рефрактерности, предотвращающий тетанические сокращения и гарантирующий расслабление для заполнения сердца.

ЖЕЛУДОЧЕК

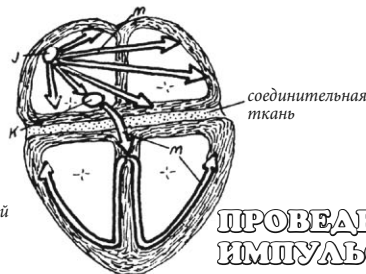
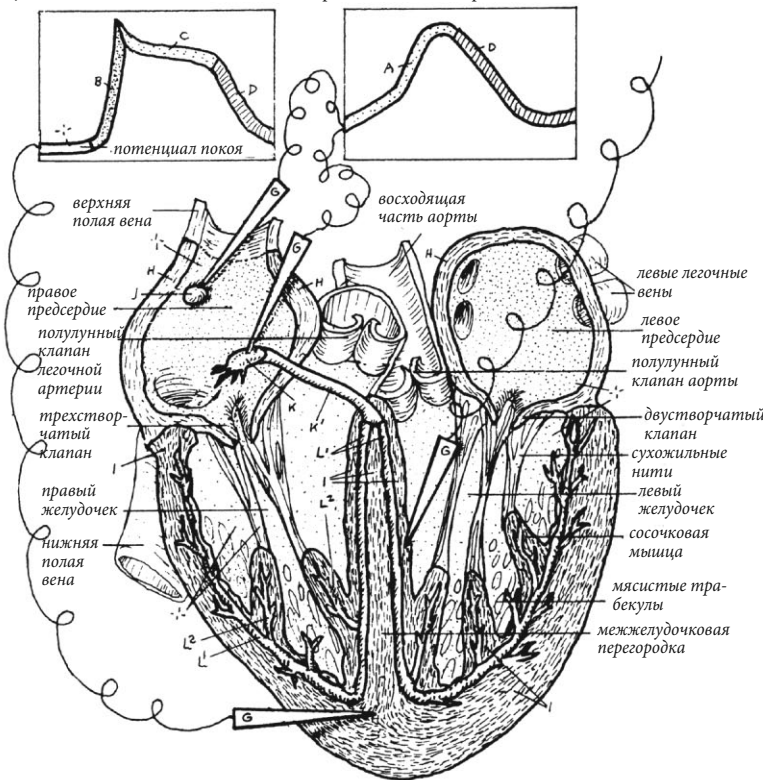
Потенциалы действия от обычных мышечных клеток желудочка подобные тем, что в клетках Пуркинье, за исключением того, что их потенциалы покоя не имеют медленной деполаризации. Эти клетки не возбуждают сами себя.

УЗЛА-РИТМОВОДИТЕЛЬ К

В синоатриальном и атриовентрикулярном узлах Na^+ каналы больше не играют ведущей роли. Вместо них активируются Ca^{++} каналы, и за восходящую фазу потенциала действия ответствен ток Ca^{++} внутрь. Далее активно развивается повышение диастолического потенциала. Клетки синоатриального узла являются ритмоводителем сердца.



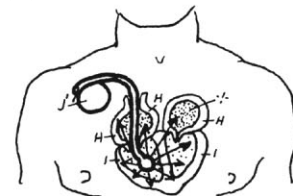
Продолжительность потенциала действия очень кратка в скелетной мышце. В сердечной мышце она приблизительно в 100 раз более продолжительна.



ПРОВЕДЕНИЕ ИМПУЛЬСАМ

Несмотря на то, что предсердия и желудочки почти полностью отделены связкой соединительной ткани, не проводящей импульсы, проводящий путь обеспечивается синусным узлом и системой Пуркинье. Волокна Пуркинье, приходящие от синусного узла в желудочки, проводят импульсы очень быстро - так, что все части сердца бьются в унисон, чтобы придать крови максимальное ускорение.

ИСКУССТВЕННЫЙ ВОДИТЕЛЬ РИТМА



Когда проводящая система нарушена болезнью, человек умирает, но, к счастью, придумали искусственный кардиостимулятор. Желудочек стимулируется непосредственно электродами, проводящими электрические импульсы от батарейки, внедренной под кожу.

- СТЕНКА ПРЕДСЕРДИЯ Н
- СТЕНКА ЖЕЛУДОЧКА I
- СИНУСОВЫЙ УЗЕЛ J
- АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫЙ УЗЕЛ (АВ-УЗЕЛ) К
- (РИТМОВОДИТЕЛЬ) L

- СИСТЕМА ПУРКИНЬЕ: 1-
- ПРАВАЯ И ЛЕВАЯ ВЕТВИ ПУЧКА: 1'
- ВОЛОКНА ПУРКИНЬЕ: 1''

Точная запись сердечных мембранных потенциалов, описанных на предыдущем развороте, требует помещения микроэлектрода в цитоплазму цельной клетки. Однако существуют другие, не травматические методы оценки электрической активности сердца. Несмотря на то, что эти методы менее точны, они имеют преимущество предоставления общей информации о том, как активность различных частей сердца может быть объединена в последовательное сокращение.

ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СЕРДЦА МОЖНО ЗАРЕГИСТРИРОВАТЬ ЭЛЕКТРОДАМИ НА ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА

Чтобы понять эти измерения, сначала рассмотрите простой случай, проиллюстрированный в главной диаграмме, где два электрода помещаются около поверхности сердца. Клетки слева активны, и их внеклеточные поверхности отрицательно заряжены, в то время как поверхности покоящихся клеток справа заряжены положительно. Это различие зарегистрировано поверхностными электродами. Электрод слева, близко к отрицательному заряду, более отрицателен, чем электрод справа (близко к положительному заряду). Прибор регистрирует только *разницу* потенциалов между электродами. Когда состояние клеток полностью изменено: клетки слева – в покое, в то время как клетки справа активны, тогда правый электрод близок к отрицательному заряду, и потенциал будет отрицательнее того, что слева.

Как близко электроды должны располагаться к сердцу, чтобы произвести измерение? К счастью, сердце велико, а жидкости организма содержат ионы, проводящие электричество так, что электроды могут быть размещены на некотором расстоянии от сердца, где удобно на поверхности тела, если они находятся в хорошем электрическом контакте с жидкостями организма.

Средние данные показывают типичную электрокардиограмму (ЭКГ). Несмотря на то, что это не очевидно, запись представляет сумму всех потенциалов действия всех клеток сердечной мышцы во время одного сокращения. Помните, что запись делается на некотором расстоянии от сердца, что различные сердечные клетки ориентированы в различных направлениях и что они возбуждаются в одно время, а восстанавливаются – в другое. Как зафиксировано электродом на поверхности тела, электрический сигнал от одной клетки может легко увеличить или уменьшить сигнал другой. Неудивительно, что сложная форма ЭКГ не имеет никакого очевидного сходства с потенциалом действия одиночной клетки. Тем не менее годы внимательных наблюдений и подсчета корреляций дали основание для интерпретации ЭКГ. Ориентиры на типичной кардиограмме определяются буквами P, QRS и T.

P волна сигнализирует начало сердечного сокращения. Она соответствует распространению возбуждения по обоим предсердиям.

Интервал P–R – время с начала волны P до начала волны R демонстрирует время проведения импульса от предсердий до желудочков. Несмотря на то, что сердце, как выяснилось, "электрически спокойно" в это время, волна электрической деполяризации распространяется; этот интервал включает проведение импульса к атриовентрикулярному узлу, атриовентрикулярную задержку и прохождение через связку атриовентрикулярного узла, ветвь атриовентрикулярного пучка и сеть Пуркинье. Нарушения атриовентрикулярного проведения, вызванное воспалением, плохим кровообращением, побочным действием препаратов или нервными механизмами, часто обнаруживаются патологическим продлением интервала P–R.

Комплекс QRS соответствует проникновению возбуждающих импульсов в мускулатуру желудочков. Амплитуда комплекса выше, чем P, потому что масса желудочков намного больше, чем предсердий. Продолжительность комплекса QRS меньше, чем волны P, потому что проведение импульса через желудочки (частично через сеть Пуркинье) очень быстрое.

Сегмент S–T. Во время интервала между S и T на ЭКГ регистрирует ноль. Весь миокард желудочков находится в одинаковом деполяризованном состоянии (вспомните длинное плато потенциала действия желудочковых волокон), и никакие различия не регистрируются.

T-волна – результат реполяризации желудочков, поскольку различные части желудочка повторно поляризуются в разное время.

Это только крупица информации, которую можно почерпнуть из ЭКГ. Путем исследования кардиограммы врач-кардиолог узнает об анатомическом положении сердца, о нарушениях частоты сердечных сокращений и проведения импульса, о степени повреждения ткани и местоположения дефекта, а также о нарушениях в плазмменных уровнях электролитов.

БЛОКАДА СЕРДЦА: ДИССОЦИАЦИЯ ПРЕДСЕРДНОГО И ЖЕЛУДОЧКОВОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ

Блокада сердца и фибрилляция являются патологическими состояниями, которые легко диагностировать на записях ЭКГ. При *блокаде сердца* возникает препятствие распространению импульса через атриовентрикулярный узел. При блокаде первой степени просто замедляется импульс, настолько, что возникает патологически длинный интервал P–Q. В одном из вариантов блокады второй степени синусный узел не передает некоторые импульсы. Только один из двух или один из трех импульсов проходит, и ЭКГ содержит две или три волны P для каждого QRS. В более тяжелых случаях (третья степень, или полная блокада), атриовентрикулярный узел не способен к передаче, никакие импульсы не проходят, и предсердие и желудочки электрически изолированы. Тогда заступают на дежурство желудочковые ритмоводители, и биение предсердий и желудочков не зависит от друг друга. ЭКГ в этом случае не показывает корреляции между появлением волн P и комплексами QRS.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ: ЖЕЛУДОЧКОВАЯ АНАРХИЯ

При *желудочковой фибрилляции* отдельные части сердцебиения независимы, не происходит их координации. Сердце сокращается до состояния дрожи (трепетания) без очевидного периода возбуждения и какого-либо выраженного периода отдыха. Кровь больше не перекачивается. Причиной желудочковой фибрилляции, как выяснилось, являются быстрые и хаотические сокращения ритмоводителей, возникающие в различных местоположениях и передающие импульс длинными, окольными путями. Начавшись, импульс может продолжать циркулировать по кругу и не затухать. Фибрилляция, ограниченная предсердием, может вызвать серьезные нарушения в желудочковом ритме, но она не так опасна, потому что в покое вклад предсердий в заполнение желудочков невелик. Напротив, фибрилляция желудочков всегда фатальна, если ее немедленно не заглушить мощным ударом электрического тока, но и это помогает далеко не всегда, и человек погибает через несколько минут.

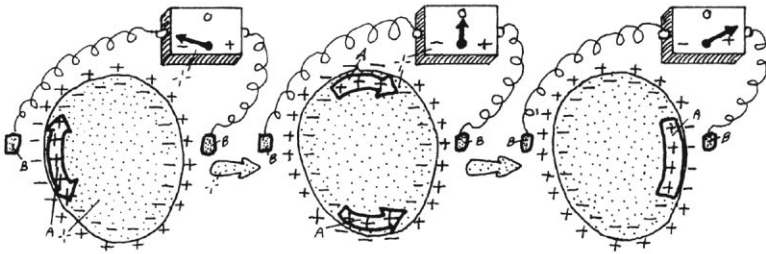
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Препараты обычно разрабатываются для того, чтобы помочь управлять патологическим возбуждением или проведением в безудержном сердечном акте, воздействуя на различные стратегические пункты цикла возбуждения. Лидокаин, например, является блокатором Na⁺ канала, пропранолол – блокатором β-адренорецепторов, а дилтиазем – блокатором Ca⁺⁺ каналов. Другие препараты (например, амиодарон) продлевают рефрактерный период, увеличивая вероятность, что циркулирующий импульс будет погашен, поскольку он входит в область, которая является все еще невосприимчивой. Некоторые блокаторы Na⁺ каналов очень интересны, потому что их связующий участок в пределах канала намного больше, когда ворота открыты. Это подразумевает, что они будут эффективнее при быстрой активации каналов (а ведь именно это создает проблему).

ЗАДАНИЯ:

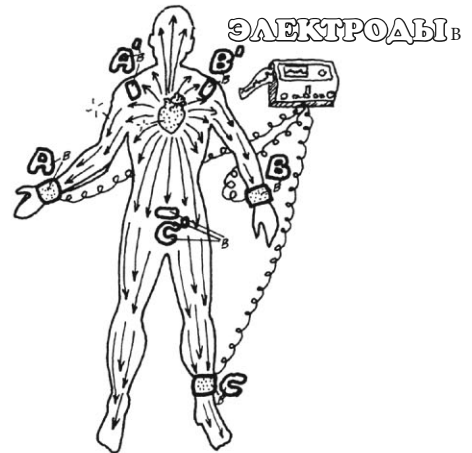
1. Начните с верхней трети страницы.
2. Раскрасьте сердце и ЭКГ. По мере заполнения каждой подписи разберитесь в соответствующих структурах на диаграммах сердца и ЭКГ.
3. Раскрасьте материал по блокаде сердца и фибрилляции, это внизу.

ИЗМЕРЕНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНАЯ АКТИВНОСТЬ

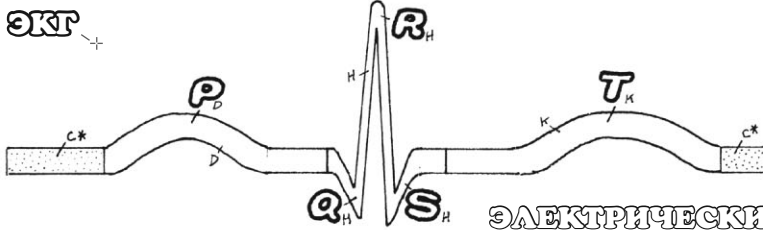


Два электрода помещены на поверхность сердца. Прибор регистрирует только разнице между этими двумя электродами (правая сторона – левая сторона). Если клетки слева будут активны, в то время как те, что справа, – в покое, то электрод слева будет отрицателен относительно электрода справа. Когда клетки слева не возбуждены, в то время как клетки справа активны, то правый электрод будет отрицательным относительно того, что слева; или другими словами, левый электрод будет положительным относительно правого.

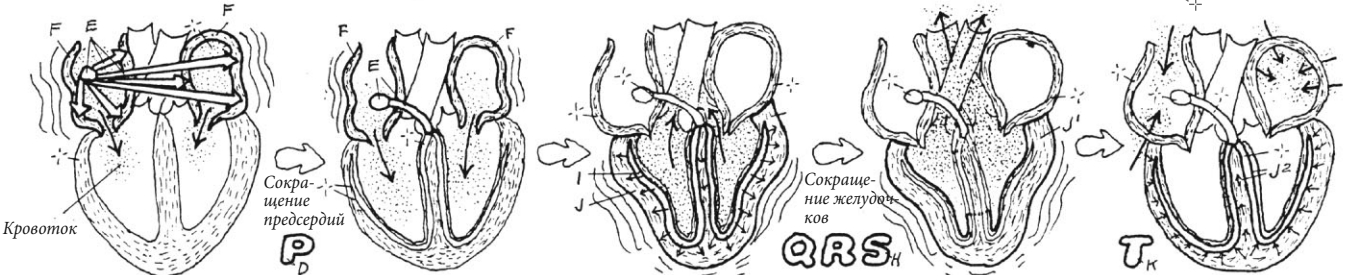
РЕГИСТРАЦИЯ ЭКГ



При регистрации ЭКГ электроды помещаются на руки и левую ногу. Жидкости организма проводят электрические сигналы от поверхности сердца к электродам. Прибор регистрирует разность потенциалов между двумя из этих трех электродов, нога же и руки фактически служат простым продолжением электродов. Измерения от лодыжки (С) близки к электрическим показаниям, которые были бы получены с электрода, помещенного в пах (С'). Аналогично для Аи А', а также для С и С'.



ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ В СЕРДЦЕ



ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ С

Р-ЗУБЕЦ D

ВОЗБУЖДЕНИЕ СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА E

ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ F

ВОЗБУЖДЕНИЕ АВ-УЗЛА, АВ-ПУЧКА G

QRS КОМПЛЕКС H

ВОЗБУЖДЕНИЕ I

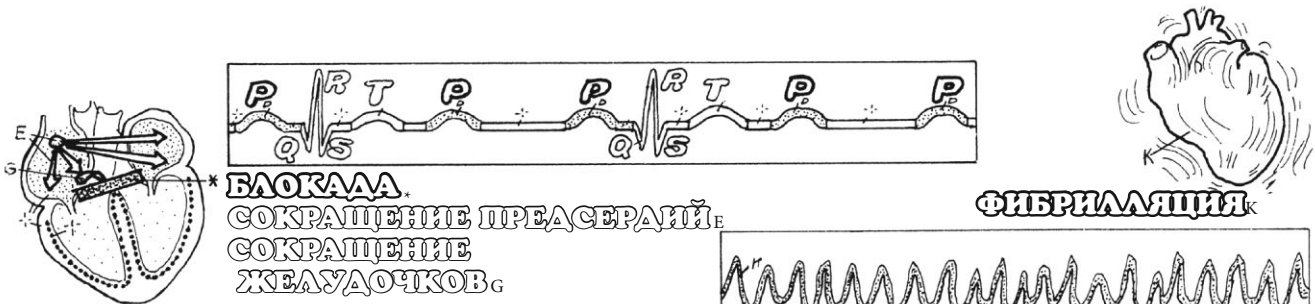
ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ J

ОБЩАЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ K

T-ЗУБЕЦ K

РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ L

В типичной ЭКГ Р-волна соответствует деполяризации предсердий, комплекс QRS возникает, поскольку импульс поступает в желудочек, плоский интервал между S и T показывает полную желудочковую деполяризацию, а волна T соответствует реполяризации желудочка.



При блокаде сердца второй степени атриовентрикулярный узел не передает некоторые импульсы, так, что только один из двух или один из трех импульсов проходит. В этих случаях ЭКГ содержит две или три волны P для каждого комплекса QRS.

При фибрилляции отдельные части сердца бьются независимо и без какой-либо координации. Сердце становится бессмысленной трепещущей массой тканей. Это смертельно опасное состояние характеризуется хаотической ЭКГ.

Так же, как в возбуждении, сократительная функция сердца очень похожа на таковую у скелетной мышцы (см. разворот 24). Оба вида мышечных тканей являются поперечно-полосатыми. Как и сокращение скелетной мышцы, сокращение сердечной мышцы основано на *актиновых* и *миозиновых* филаментах, которые зажимаются, как вложенные друг в друга пальцы, и скользят друг по другу в присутствии *свободного Ca⁺⁺* в *цитозоле*. В обоих случаях скольжение обусловлено миозиновыми поперечными мостиками, которые растягиваются, чтобы связаться со специальными местами на актиновых филаментах. И скелетные, и сердечные мышцы содержат *T-трубочки*, которые проводят импульсы внутрь с поверхности клетки; обе содержат хорошо развитую трубчатую *саркоплазматическую сеть* (СПС), из которой высвобождается Ca⁺⁺, чтобы вызвать сокращение, и депонирует его для расслабления; и, наконец, обе мышцы содержат регуляторные белки *тропонин* и *тропомиозин*, которые держат актиновые и миозиновые поперечные мостики изолированно в отсутствие свободного Ca⁺⁺.

СЕРДЕЧНАЯ МЫШЦА МОЖЕТ УВЕЛИЧИВАТЬ СИЛУ СОКРАЩЕНИЯ, ПОВЫШАЯ УРОВЕНЬ СВОБОДНОГО Ca⁺⁺

Есть также важные различия. Когда скелетная мышца возбуждена, достаточно Ca⁺⁺ высвобождается, чтобы реагировать со всем тропонином так, чтобы все места связывания на актине стали доступными и все *поперечные мостики* активировались. Обычно, в противоположность этому, в сердечной мышце дело обстоит не так: тропонин не весь связывается Ca⁺⁺, высвобождающимся при возбуждении. Это важно, потому что подразумевает, что фактор, который увеличивает доступность Ca⁺⁺ в клетке, увеличит и число поперечных мостиков, которые могут сформироваться. Так же, как увеличение числа людей, берущихся за веревку в перетягивании каната, увеличит напряженность или натянет веревку, аналогично увеличению числа активных поперечных мостиков увеличит силу сердечного сокращения. Безотносительно средств управления, уровень внутриклеточного Ca⁺⁺ будет управлять работой сердца.

Ca⁺⁺ САМ ИНДУЦИРУЕТ СВОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ

Чем управляется высвобождение Ca⁺⁺? Уровень свободного Ca⁺⁺ в цитозоле приблизительно в 20000 раз ниже, чем уровень внешнего свободного Ca⁺⁺. Большинство ионов Ca⁺⁺ в клетке или связаны с белками, или изолированы в митохондриях и в СПС. Ca⁺⁺ находится также в больших концентрациях и вне клетки, и в СПС, ожидая, чтобы войти в цитозоль, где получит легкий доступ к тропониону и сократительным филаментам. Во время активности потенциалы действия идут по поверхностной мембране и вторгаются в T-трубочки, где возбудительные волны пребывают в непосредственной близости от СПС. Здесь потенциал-управляемые Ca⁺⁺ каналы в T-трубочках открываются и внешний Ca⁺⁺ потоками устремляется в небольшие пространства между трубочками и СПС; этот Ca⁺⁺ вызывает высвобождение больших количеств Ca⁺⁺ из СПС через каналы в мембране СПС. Ca⁺⁺-индуцируемое высвобождение Ca⁺⁺ крайне важно!

Если Ca⁺⁺ вызывает свой собственный выброс, то мы могли бы ожидать положительную обратную связь: чем больше высвобождение Ca⁺⁺, тем больше стимуляции для дальнейшего выброса; процесс остановился

бы только, когда *весь* Ca⁺⁺ высвобожден. Этого не происходит. Текущее объяснение состоит в том, что Ca⁺⁺ взаимодействует со своим каналом больше, чем в одном месте; одно быстродействующее место связывания ответственно за открытие канала, в то время как более медленное место связывания закрывает его.

СВОБОДНЫЙ Ca⁺⁺ УДАЛЯЕТСЯ ИЗ ЦИТОЗОЛЯ SA⁺⁺ НАСОСОМ И Na⁺-Ca⁺⁺ ОБМЕННИКОМ

Во время релаксации внутриклеточный уровень свободного Ca⁺⁺ уменьшается, прежде всего потому что он закачивается назад с помощью управляемого АТФ Ca⁺⁺ насоса на мембране СПС. Если Ca⁺⁺ больше в клетке, больше Ca⁺⁺ будет закачено назад, в СПС, и больше Ca⁺⁺ будет высвобождаться при следующем возбуждении, чтобы вызвать более мощное сокращение. Ca⁺⁺, что все время просачивается в цитозоль (например, во время потенциала действия), может быть удален тремя путями.

1. Управляемый АТФ Ca⁺⁺ насос на мембране СПС закачивает его обратно, в СПС.
2. Управляемый АТФ Ca⁺⁺ насос на клеточной мембране выкачивает его из клетки.
3. Na⁺-Ca⁺⁺-обменник на клеточной мембране выкачивает его из клетки.

ДИГОКСИН УВЕЛИЧИВАЕТ КОНЦЕНТРАЦИЮ Ca⁺⁺, ПОСКОЛЬКУ УВЕЛИЧИВАЕТ ВНУТРИКЛЕТОЧНУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ Na⁺

Несмотря на то, что полное описание баланса свободного Ca⁺⁺ в сердечной клетке важно для понимания работы сердца, детали все еще ускользают от нас. История общеизвестного кардиологического средства *дигоксин* (относится к сердечным гликозидам), получаемого из растения наперстянки, представляет пример того, как известные детали использовались, чтобы интерпретировать клинический опыт. Это лекарственное средство много лет успешно использовалось для лечения кардио-пациентов, чтобы усилить сердечные сокращения. При этом эксперименты не смогли показать никакого эффекта лекарственного средства на сократительный аппарат. Все, что могло быть показано, это то, что дигоксин является мощным ингибитором Na⁺-K⁺ насоса. Что делает Na⁺-K⁺ насос чем-то, имеющим отношение к сердечному сокращению? Наша текущая интерпретация вовлекает в объяснение Na⁺-Ca⁺⁺ обменник. Этот обменник работает, потому что концентрация Na⁺ вне клетки выше, чем внутри, и потому что перемещение Na⁺ тесно связано с движением Ca⁺⁺. Энергия для перемещения Ca⁺⁺ из внутренней среды с низким содержанием во внешнюю с к высоким (т.е. для перекачки Ca⁺⁺) обеспечивается энергетической потерей, сопровождающей движение Na⁺ из внешней среды с высоким содержанием внутрь, где его концентрация значительно ниже. Когда применяется дигоксин, ингибируется Na⁺-K⁺ насос, тогда меньше Na⁺ выкачивается из клетки, его внутренняя концентрация повышается и Na⁺-Ca⁺⁺ обменник (который требует низкого внутриклеточного уровня Na⁺) ингибируется. Внутренняя концентрация Ca⁺⁺ отаеется повышенной, таким образом его больше доступно для активации поперечных мостиков, что приводит к более частому и мощному сокращению.

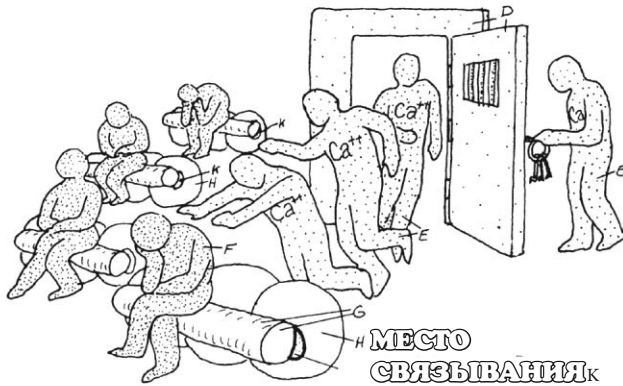
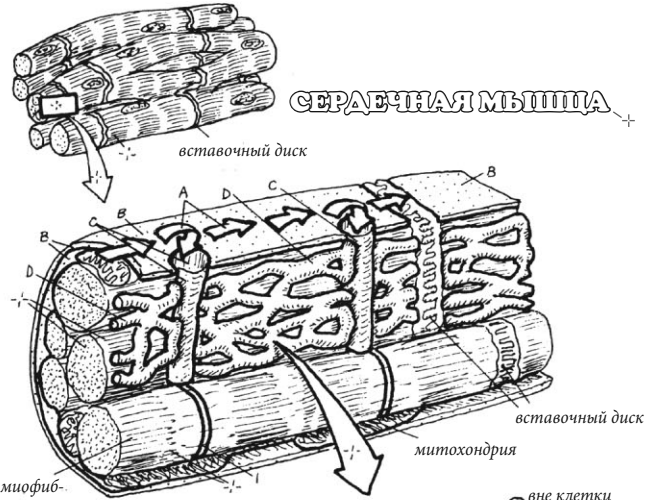
ЗАДАНИЯ: Используйте красный для М и темные – для А и К.

1. Начните сверху, со второй иллюстрации: анатомическое описание сердечномышечной клетки.
2. Раскрасьте схематичное изображение на ту же тему, сразу чуть ниже и "мультик" слева.
3. Идите в низ страницы и работайте по ходу распространения расслабления. Два прямоугольника вверху этого блока иллюстрируют работу Na⁺-K⁺ насоса и Na⁺-Ca⁺⁺ обменника. Начните слева, затем все прочее, в частности блокирующее действие дигоксина на сокращение мышц сердца путем запрета на удаление Ca⁺⁺.

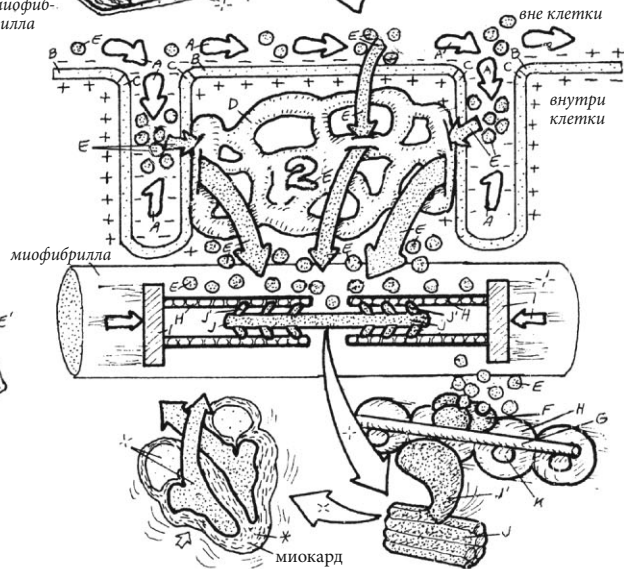
ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ
ПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА В
Т-ТРУБОЧКА, САРКОПЛАЗМАТИЧЕ-
СКАЯ СЕТЬ, Ca^{++} В ЦИТОЗОЛЕ E^+ , ТРОПОНИИ, ТРОПОМИОЗИН,
АКТИН, ЗАЩИТНЫЙ
МИОЗИН, ПОПЕРЕЧНЫЙ
МОСТИК M^+

СОКРАЩЕНИЕ МЫШЦ

Во время активности потенциалы действия идут по клеточной мембране и вторгаются в Т-трубочки, где возбудительные волны близко подходят к СПС (1) и внешний Ca^{++} входит в цитозоль через потенциал-управляемые каналы. Лишь этого количества внешнего Ca^{++} недостаточно, чтобы инициировать сокращение. Однако это стимулирует высвобождение большего количества Ca^{++} из внутреннего депо в СПС (2). Обычно Ca^{++} , высвобождаемого с каждым возбуждением, недостаточно для максимального сокращения, что делает высвобождение Ca^{++} из СПС важным для работы сердца.



Так или иначе, Ca^{++} вызывает свой собственный выброс. Уровень Ca^{++} повышается, он взаимодействует с комплексом тропонина-тропомиозина, раскрываются участки на актине, образующие места связывания для поперечных мостиков миозина.



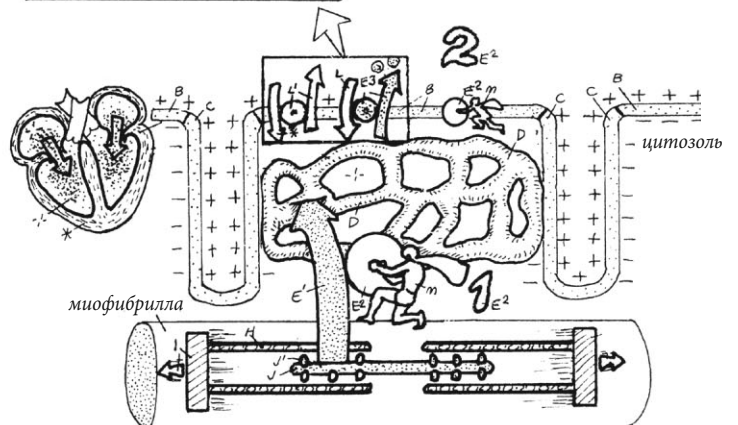
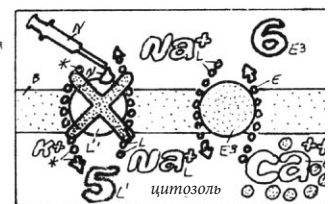
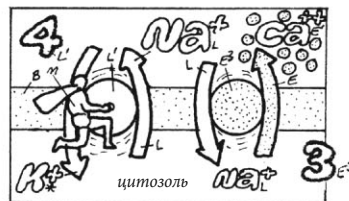
Ca^{++} - НАСОС: (АТФ)М
 $Na^+ - K^+$ - НАСОС: (АТФ)М
 $Na^+ - Ca^{++}$ - ОБМЕННИК: E^+
 Ca^{++} - В ЦИТОПЛАЗМЕ: ∇
АКТИВНОСТЬ ПОПЕРЕЧНОГО МОСТИКА ∇ M^+

РАССЛАБЛЕНИЕ МЫШЦЫ

После потенциала действия мышца расслабляется, в то время как уровень внутриклеточного свободного Ca^{++} уменьшается тремя путями: (1) наиболее заметно, он накапливается назад, в СПС, управляемым АТФ Ca^{++} насосом; (2) он выкачивается из клетки управляемым АТФ Ca^{++} насосом; и (3) он выкачивается из клетки $Na^+ - Ca^{++}$ обменником, где энергия, требующая для активного движения Ca^{++} из клетки, поставляется пассивным током Na^+ в клетку. Градиент Na^+ , вызывающий этот пассивный ток, создается $Na^+ - K^+$ насосом (4).

Дигоксин – алкалоид наперстянки – вызывает увеличение силы сердечных сокращений. Он, как выясняется, работает путем ингибирования $Na^+ - K^+$ насоса (5) и понижения внеклеточного Na^+ , так, что пассивный градиент для входа Na^+ подавляется. Таким образом, $Na^+ - Ca^{++}$ обменник (6) менее эффективен и Ca^{++} накапливается в клетке, где накапливается в СПС, делая больше Ca^{++} доступным для высвобождения после возбуждения. Больше Ca^{++} высвобождается → больше активация поперечных мостиков → сильнее сокращение.

НОРМАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ E^+



Во время активности сердце бьется быстрее и сильнее; во время отдыха оно замедляется. Эти изменения происходят в основном посредством действия *симпатических* и *парасимпатических нервов* на сердце и в меньшей степени – *катехоламинов* (адреналина), выделяемых мозговым веществом надпочечников. Физиологические эффекты этих двух нервов просты: симпатические нервы высвобождают норадреналин, стимулирующий сердце, увеличивая частоту и силу сокращений; парасимпатические нервы (блуждающие нервы) высвобождают ацетилхолин, ингибирующий сердце, уменьшая частоту сокращений. Оба типа нервов иннервируют *синоатриальный* и *атриовентрикулярный узлы*, и оба влияют на частоту сердечных сокращений, изменяя первичную активность ритмоводителя, синусного узла. Однако, в отличие от симпатических нервов, парасимпатические не оказывают существенного влияния на силу желудочкового сокращения; максимальная стимуляция блуждающего нерва проводит лишь к 15% уменьшению силы желудочковых сокращений.

Каким образом эти нервы (или, точнее, эти медиаторы) управляют частотой сердечных сокращений? Вспомните (разворот 32), что возбуждение сердца происходит в синусном узле, в результате того, что Ca^{++} и Na^+ ионы перемещаются по градиенту концентрации в клетку и деполяризуют ее (т.е. делают менее отрицательной внутреннюю часть) до мембранного потенциала порога. Любая K^+ утечка из клетки в это время делает как раз противоположное – имеет тенденцию реполяризовать клетку, уводя уровень *мембранного потенциала* от *порогового*. Ключ к нашей проблеме находится в критически важном взаимодействии между антагонистическими действиями K^+ на выходе и Na^+ и Ca^{++} на входе в клетку, чтобы сгенерировать пейсмекерный потенциал ритмоводителя.

ПАРАСИМПАТИЧЕСКИЕ НЕРВЫ

Ацетилхолин замедляет сердечные сокращения, увеличивая проницаемость клеток СУ для K^+ . Ацетилхолин, высвобождаемый блуждающим нервом, действует на мускариновые рецепторы клеток в синусном узле, активирующие G-белок. $\beta\gamma$ субъединица G-белка действует непосредственно, без вмешательства вторичного *посредника* на K^+ канал, увеличивая проницаемость для K^+ (разворот 13). Следовательно, потенциал покоя синусного узла становится более отрицательным, отодвигая его еще дальше от порогового потенциала. Активный ток K^+ наружу замедляет обычную нормальную деполяризацию (пейсмекерный потенциал), вызванную

входом Ca^{++} и Na^+ . Это удлиняет время, требуемое, чтоб достичь порога, и замедляет сердце. В дополнение к его влиянию на частоту ритмоводителя (синоатриальный узел) ток K^+ наружу препятствует возбудимости в других клетках, и это имеет тенденцию замедлять проведение импульса через предсердие и синусный узел.

СИМПАТИЧЕСКИЕ НЕРВЫ

Норадреналин увеличивает частоту сердечных сокращений, увеличивая *крутизну потенциала ритмоводителя*. И норадреналин, и катехоламины, секретируемые мозговым веществом надпочечников, будут реагировать с β -адренорецепторами в сердце и увеличивать уровень вторичного посредника, циклического АМФ (разворот 12). Циклический АМФ активирует ферменты, фосфорилирующие Ca^{++} каналы, что приводит к их активации. Эффект норадреналина состоит в увеличении Ca^{++} проницаемости путем вовлечения большего числа каналов. Кроме того, оказывается, норадреналин ускоряет медленный вход Na^+ в пейсмекерных клетках. В синусном узле оба эти фактора увеличивают крутизну нарастания пейсмекерного потенциала, сокращая время, требуемое, чтобы достичь порога и увеличить частоту сердечных сокращений.

Норадреналин усиливает сокращение желудочков, увеличивая Ca^{++} проницаемость. В миокарде желудочков увеличение Ca^{++} проницаемости, вызванное норадреналином, приводит к увеличенному Ca^{++} притоку во время плато каждого потенциала действия. Большие количества поступающего Ca^{++} resultируются в большем высвобождении Ca^{++} из СПС, делая каждое сокращение более сильным.

Норадреналин уменьшает длительность сокращения, увеличивая эффективность закачивания Ca^{++} в саркоплазму. Наконец, норадреналин также увеличивает *темп закачивания Ca^{++} в саркоплазматическую сеть*; это ускоряет процесс расслабления и, следовательно, сокращает продолжительность сокращения. При высокой частоте сердечных сокращений важно уменьшить период каждого сокращения, чтобы дать сердцу достаточное времени, чтобы заполняться между ударами.

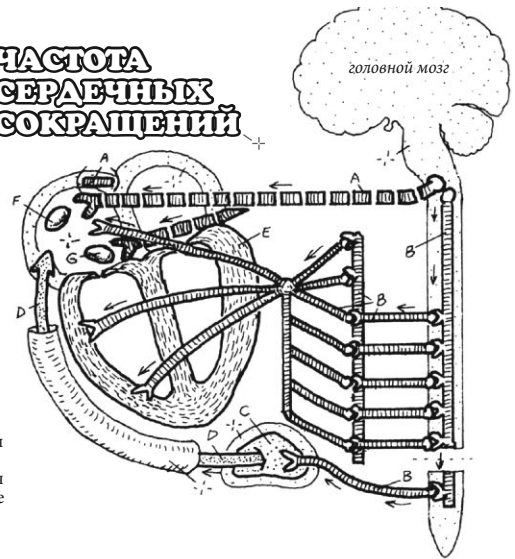
Опять же, этот эффект норадреналина связан с увеличением уровня циклического АМФ. (В этом случае циклический АМФ активирует фосфокиназу, фосфорилирующую мембранный белок СПС – *фосфоламбан*. Фосфоламбан, в своей фосфорилированной форме, активирует Ca^{++} насос СПС.)

ЗАДАНИЯ: Для J используйте красный, для А, В, Н и I – темные цвета.

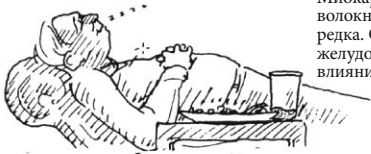
1. Начните с правого верхнего угла.
2. Раскрасьте три фазы работы автономной нервной системы.
3. Закончите двумя фазами вовлечения Ca^{++} в процесс сокращения.

ПАРАСИМПАТИЧЕСКИЕ НЕРВЫ А
СИМПАТИЧЕСКИЕ НЕРВЫ В
МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО С
НАДПОЧЕЧНИКОВ D
КАТЕХОЛАМИНЫ E
МЫШЦЫ ЖЕЛУДОЧКА F
СИСУСНЫЙ УЗЕЛ G
АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫЙ УЗЕЛ H
МЕМБРАНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ I
ПОРОГОВЫЙ ПОТЕНЦИАЛ N

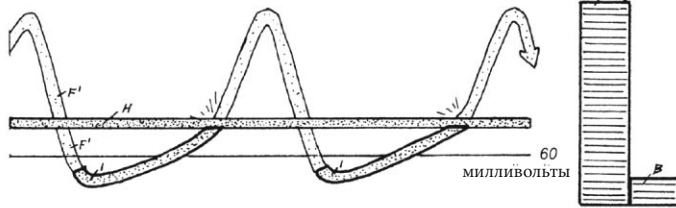
ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ



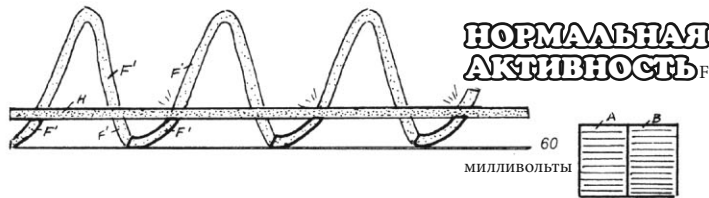
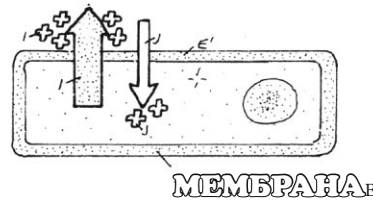
И симпатические, и парасимпатические нервы иннервируют синоатриальный и атриовентрикулярный узлы. Импульсы симпатической нервной системы увеличивают частоту сердечных сокращений; парасимпатические импульсы уменьшают ее. Миокард желудочков профузно иннервирован симпатическими волокнами, в то время как парасимпатическая иннервация редка. Симпатические импульсы увеличивают силу сокращения желудочков; парасимпатические импульсы имеют минимальное влияние.



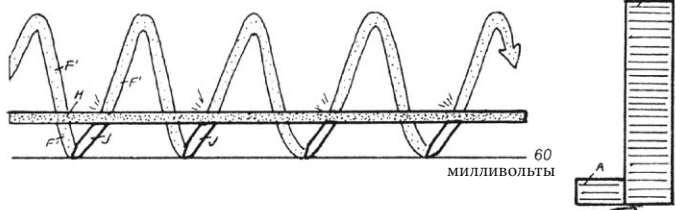
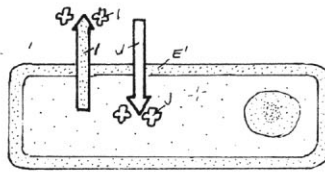
ПАРАСИМПАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ P



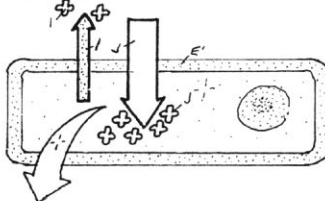
K⁺ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ↑ (ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИЯ) I



НОРМАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ F'



Ca⁺⁺ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ↑

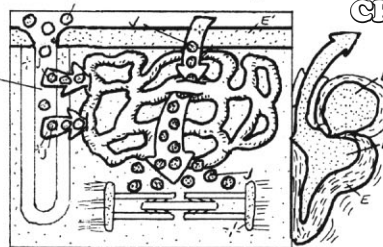


СИМПАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ B



Ацетилхолин, высвобожденный блуждающим нервом, действует на атриовентрикулярный узел путем увеличения K⁺ проницаемости, создания потенциала покоя на более отрицательном уровне и отведения его еще дальше от порога. Направленный наружу ток K⁺ замедляет нормальный пейсмекерный потенциал, вызванный входом в клетку Ca⁺⁺ и Na⁺. Это удлиняет время, требуемое для достижения порога, и замедляет сердце. Норадреналин увеличивает частоту сердечных сокращений путем увеличения Ca⁺⁺ и Na⁺ проницаемости во время диастолы (отдых). В синоатриальном узле оба из этих фактора увеличивают крутизну нарастания пейсмекерного потенциала, сокращая время достижения порога, что увеличивает частоту сердечных сокращений. В миокарде желудочков увеличение Ca⁺⁺ проницаемости приводит к увеличенному Ca⁺⁺ притоку во время каждого потенциала действия. Большие количества поступающего Ca⁺⁺ приводят к большему высвобождению Ca⁺⁺ из СПС, что делает каждое сокращение более сильным. Норадреналин также ускоряет расслабление путем увеличения темпа закачки Ca⁺⁺ в СПС.

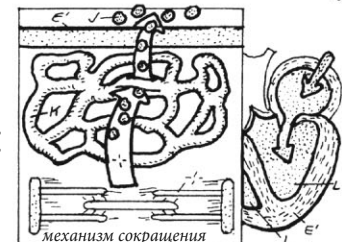
T-трубочка



СОКРАЩЕНИЕ E
САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ СЕТЬ К КРОВЬ

СИЛА СОКРАЩЕНИЯ E ↑

ОБРАТНОЕ ПОГЛОЩЕНИЕ КАЛЬЦИЯ



РАССЛАБЛЕНИЕ E

Насосное действие сердца отражено в изменениях объема и давления в каждой из камер сердца и в крупных артериях, поскольку сердце имеет единый цикл. Этот разворот показывает изменения, происходящие на левой (системной) стороне сердца. Изменения на правой (легочной) стороне сердца аналогичны за тем только исключением, что давления там приблизительно в восемь раз меньше. Показано пять графиков. Верхние три получены путем помещения приборов, измеряющих давление, в *аорту, левое предсердие и левый желудочек*. Следующая кривая изображает объем левого желудочка, и последняя кривая показывает ЭКГ. Наша цель состоит в том, чтобы оценить взаимосвязи этих кривых и то, как они соотносятся с током крови в каждый момент во время сердечного цикла.

КЛАПАНЫ, ПРОПУСКАЮЩИЕ ТОЛЬКО В ОДНУ СТОРОНУ, КОНТРОЛИРУЮТ КРОВОТОК

Чтобы интерпретировать эти кривые, мы отмечаем, что каждый из сердечных клапанов обычно "указывает" в направлении потока, работая, чтобы предотвратить противоток. Каждый раз, когда давление вниз по кровотоку растет и превышает давление вверх по кровотоку (условие для противотока), перепад давлений вызывает закрытие клапана. Точно так же, когда давление вверх по кровотоку больше, чем давление потоков жидкости вниз по кровотоку и клапаны вынуждены открываться. В сердце условия давления следующие:

КЛАПАНЫ	СОСТОЯНИЕ	УСЛОВИЯ
АВ	открыт	$P(\text{предсердий}) > P(\text{желудочков})$
АВ	закрыт	$P(\text{предсердий}) < P(\text{желудочков})$
аортальный	открыт	$P(\text{желудочков}) > P(\text{аорты})$
аортальный	закрыт	$P(\text{желудочков}) < P(\text{аорты})$ (см. ниже об исключении)

5 ПЕРИОДОВ СЕРДЕЧНОГО ЦИКЛА

1. Сокращение предсердий. О сокращении предсердий в ЭКГ сообщает Р-волна. Когда предсердное давление повышается, кровь втекает в желудочки через открытые атриовентрикулярные клапаны. Эти клапаны открыты (как и были все время при диастоле), потому что давление в предсердии выше, чем давление в расслабленном желудочке. Кровь входит в желудочек, но не может выйти, потому что клапаны аорты закрыты ($P_{\text{аорты}} > P_{\text{желудочка}}$). Обратите внимание, что заканчивающееся увеличение объема на желудочковой кривой объема проявляется как маленький "удар". Предсердие служит дополнительным насосом, но его вклад в заполнение желудочков является небольшим; большая часть заполнения желудочков происходит ранее, когда и предсердие, и желудочек находились в покое. Когда частота сердечных сокращений повышается, как при упражнениях, время между ударами для заполнения уменьшается, и вклад предсердия становится более значительным. Предсердное сокращение сопровождается:

2. Изоволюмическим сокращением желудочков. Теперь импульс проникает в желудочки (QRS на ЭКГ), и, после короткой задержки, они начинают сокращаться. Это начало систолы. Желудочковое давление резко растет и быстро превышает предсердное давление. Атриовентрикулярные клапаны закрылись, произведя характерный сердечный звук: "ПЕРВЫЙ ТОН" (низкий). Следует закрытие атриовентрикулярных клапанов, желудочковое давление продолжает быстро повышаться, пока не превысит аортальное давление. Давление повышается быстро, потому что закрываются оба

набора сердечных клапанов; сердце продолжает сокращаться, но крови уже не хватает места, чтобы компенсировать возрастающее давления. (Сокращение сердца во время этого периода подобно *изометрическому* сокращению скелетной мышцы.) Во время этого периода объем желудочков не изменяется – отмечают плоский горизонтальный след на желудочковой кривой объема. Постоянный объем желудочков является причиной названия этого периода – "изоволюмическое сокращение желудочков".

3. Период изгнания. Как только желудочковое давление превышает давление в аорте, клапаны аорты резко открываются и кровь изгоняется в аорту. Давление в аорте начинает повышаться, потому что крови входит из желудочков намного больше, чем ее может распределиться по кровотоку через меньшие по диаметру артерии. До этого времени давление в аорте падало, потому что клапаны аорты были закрыты; кровь продолжала оставлять аорту через меньшие артерии, но ни одна капля не могла войти из желудочка.

Высвобождение крови из желудочков отражено в кривой объема желудочков, понижающейся круто, как только начинается выброс. Уже вскоре сжимающаяся сила в желудочке убывает; подъем желудочкового давления замедляется и начинает полностью изменяться, в то время как начавшееся быстрое изменение объема желудочков начинает выравниваться. Поскольку желудочки начинают повторно поляризоваться (Т-волна ЭКГ) и расслабляться, желудочковая кривая давления пересекает аортальную кривую и снижается к ней.

Вскоре после этого клапан аорты резко закрывается, производя еще один характерный звук "ВТОРОЙ ТОН" (высокий, но скорее резкий) и создавая в желудочке временную пустоту, что означает окончание периода систолы. (Систола = период изоволюмического сокращения желудочков + период изгнания.) Это также вызывает отражение удара на аортальной кривой давления. Закрытие клапана аорты наступает не одновременно с переходом желудочковых и аортальных кривых давления, потому что кровь, текущая через клапаны, имеет значительный импульс (масса \times скорость) в направлении потока. Действие силы (перепад давлений) в противоположном направлении требует некоторого времени для остановки или полного изменения движения. (Предположите, что вы пытаетесь остановить катящийся автомобиль толчком руки в противоположном направлении.) Заметьте, что не вся кровь, содержащаяся в желудочке, изгоняется с каждым биением. Остаточный объем крови почти равен объему изгнанной.

4. Изоволюмическое расслабление желудочков. Теперь, как и при изоволюмическом сокращении, оба клапана закрываются и кровь не может войти в желудочки или оставить их. На этот раз, однако, миокард желудочков расслабляется; это – начало диастолы. Давление резко падает, но желудочковый объем не изменяется. Вскоре желудочковое давление падает ниже предсердного давления, атриовентрикулярные клапаны открываются и изоволюмическое расслабление заканчивается.

5. Наполнение желудочков. В этот период предсердное давление выше, чем желудочковое, потому что кровь продолжает течь в предсердие из легочных вен. Токи крови через открытый атриовентрикулярный клапан идут из предсердия в желудочек. Заполнение желудочка продолжается во время всей диастолы. Желудочковый объем на графике во время диастолы показывает, что поначалу желудочковое заполнение является наиболее значительным, а сокращение предсердий вносит только незначительную часть в наполнение желудочков. К концу этого периода следует сокращение предсердий, и этот период, а также диастола, заканчивается закрытием атриовентрикулярных клапанов. (Диастола = период изоволюмического расслабления желудочков + период наполнения желудочков.)

ЗАДАНИЯ: Для F используйте красный, для В и D – темные цвета.

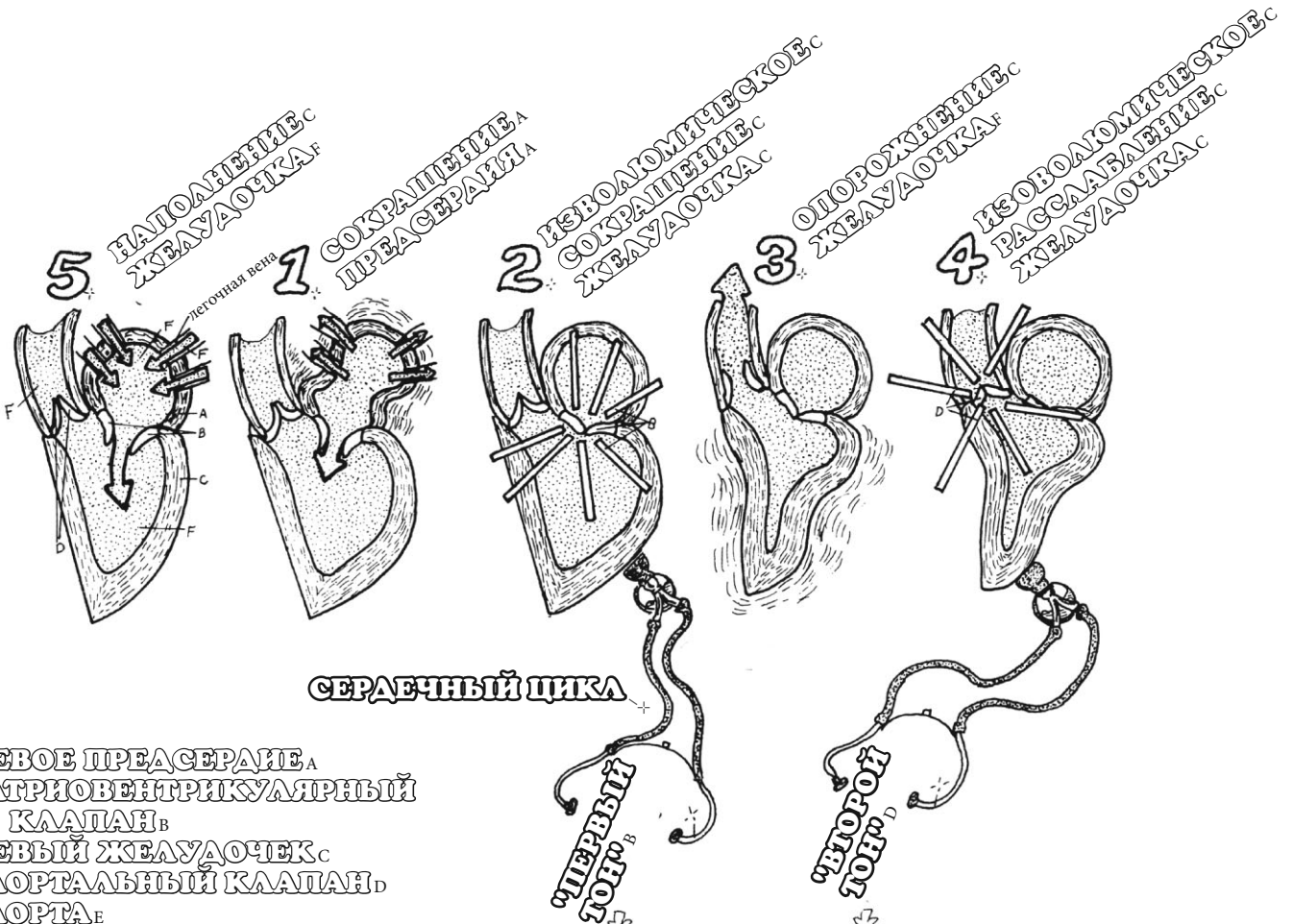
1. Начните с верхнего левого угла: там необходимо раскрасить наименования 1–5. Раскрасьте все структуры левого сердца, нарисованные в верхней половине страницы. Имейте в виду, что легочные артерии не изображены на последних трех иллюстрациях. Не забудьте про два характерных звука сердца и про то, какие клапаны какой звук производят.

2. Окрасьте блок, посвященный давлению и относящийся к соответствующей фазе сверху.

3. То же – для объема крови левого желудочка.

4. Заштрихуйте ЭКГ серым.

5. Закрасьте нижние графики, представляющие временные интервалы.

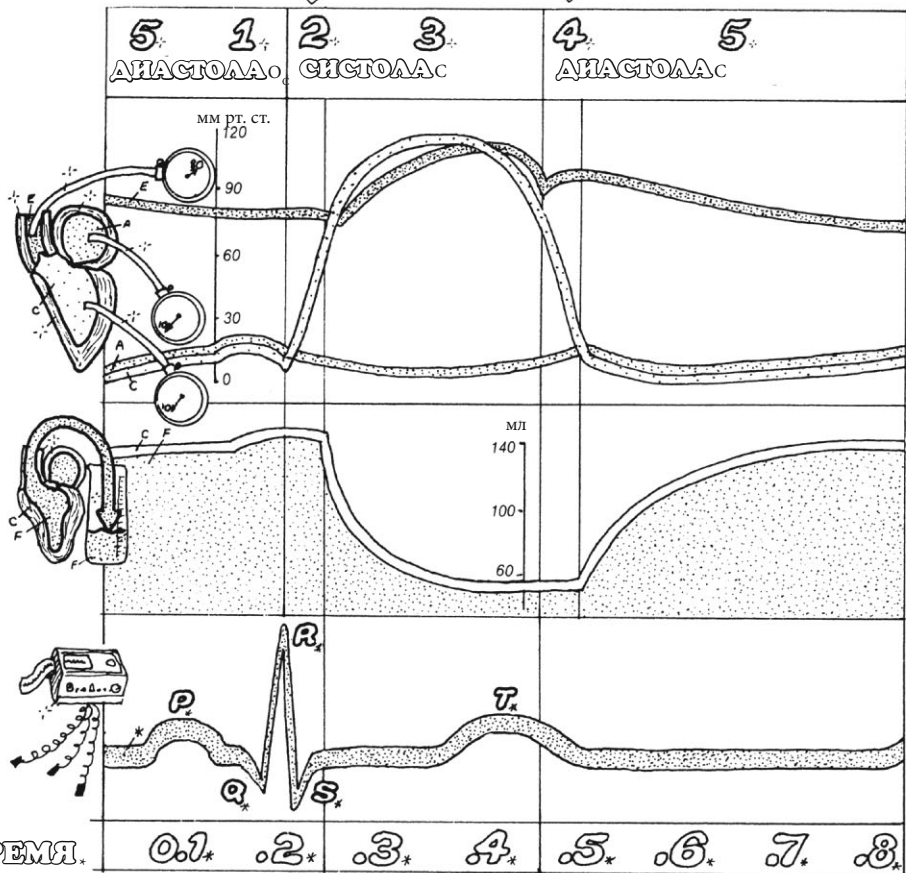


СЕРДЕЧНЫЙ ЦИКЛ

АЛЕВОЕ ПРЕДСЕРДИЕ А
АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫЙ КЛАПАН В
АЛЕВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК С
АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН Д
АОРТА Е
КРОВЬ F

ДАВЛЕНИЕ

Сердечный цикл можно разделить на пять фаз, отмеченных открытием и закрытием клапанов, и характеризовать изменениями в предсердном, желудочковом и аортальном давлениях. Участки справа показывают, как эти давления (ось x) изменяются со временем (ось y).



ОБЪЕМ

Участок справа иллюстрирует, как объем крови в желудочке (ось x) изменяется в каждый момент времени (время = ось y). Для простоты сравнения участок использует ту же ось времени, что и для кривых давления выше. (Также обратите внимание, что шкала объема начинается не с нуля.)

ЭКГ

Опять же, для простоты сравнения, ЭКГ представлена на той же оси времени. Используя текст на противоположной странице как указания, попытайтесь пройти по всем очевидным изменениям в давлении, объеме и ЭКГ кривых по отношению друг к другу.

Секунды **ВРЕМЯ**

Кровь течет от артерий до капилляров к венам, потому что давление в артериях выше, чем в венах. Давление является силой, проявляющейся на каждом квадратном сантиметре; это – мера "толчка". Кровь течет от артерий до вен, потому что кровь в артериях "давит" сильнее, чем кровь в венах. Именно *разница в давлении* и составляет движущую силу кровотока.

ИЗМЕРЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ СТОЛБА ЖИДКОСТИ

Как мы измеряем эту силу, или толчок? Представьте частицы жидкости у основания трубки, где нет никакого движения (см. диаграмму). Она подвергается силе, прилагаемой весом столбца жидкости поверх него. Если бы, по некоторым причинам, эта сила была меньше, чем давление на частицу, та двигалась бы вверх. Тот факт, что нет никакого движения, означает, что вес столбца равен давлению на частицу. Мы используем высоту столба жидкости как удобный способ измерения давления. (Вес столба зависит от того, какова жидкость. *Ртуть* является более плотной жидкостью, чем вода, таким образом, данный вес потребует намного меньшего ртутного столба по сравнению с водяным. Поэтому более удобно использовать ртуть в качестве меры. Чтобы преобразовать миллиметр ртутного столба в миллиметру водного столба, умножьте на 13,6.)

ПОТОК = РАЗНОСТЬ ДАВЛЕНИЙ/СОПРОТИВЛЕНИЕ

Падение давления пропорционально сопротивлению. На иллюстрации с закрытой задвижкой жидкость повышается до одного уровня во всех напорных трубах; давление одинаково в каждой точке в горизонтальной трубе – никакого перепада давлений, никакой движущей силы, никакого движения. Когда задвижка открыта, потоки жидкости из трубы и разных уровней в каждой напорной трубе указывают на различные давления в каждой точке. Давление падает постепенно слева направо вдоль горизонтали. На иллюстрации ниже частично открытая задвижка помещается ближе к левому краю, где она затрудняет, но не останавливает поток. Теперь жидкость накапливается позади задвижки, пока перепад давлений через задвижку не становится достаточно большим, чтобы поддержать поток, несмотря на препятствие. Давление все еще падает слева направо, но падение больше не является одинаковым. Самое большое падение давления происходит через сдвигивающую задвижку. Когда мы исследуем давления в кровообращении, мы находим, что самое большое падение давления происходит в концевых артериях, *артериолах*, переходящих в капилляры. В кровообращении артериолы имеют самое высокое *сопротивление* потока.

Сопротивление может быть описано количественной. Для любого сосуда или системы сосудов мы просто делим перепад давлений между любыми двумя точками; показатель определяется как сопротивление между этими точками. (Подумайте о перепаде давлений как о "стоимости", а о потоке – как о "выигрыше".) Из этого следует, что:

$$\text{поток крови} = \text{разница давлений} / \text{сопротивление.}$$

Сопротивление очень чувствительно к радиусу трубки – намного больше, чем к ее длине. Для данного различия в давлении, удваивая радиус трубки, можно увеличить ток (уменьшить сопротивление) шестнадцатикратно! Поток пропорционален радиусу, возведенному в четвертую степень.

Сопротивление возникает из-за упругого трения между параллельными слоями крови. Сопротивление потоку происходит из-за толчковых сил, выступающих против движения двух слоев скольжения жидкости относительно друг друга. Чем более вязкая жидкость, тем больше силы. В кровеносном сосуде сдерживается слой крови, смежный со стенкой сосуда. Этот слой задерживает следующий слой, задерживающий следующий, и т.д. (см. рис.). Это приводит к появлению телескопических слоев жидкости. Жидкость в центре сосуда перемещается быстрее всего, в то время как жидкость у стенок вообще не движется. Полное сопротивление потоку является результатом взаимодействий этих слоев, поскольку они скользят друг вдоль друга. Понижение давления, происходящее во время тока через сосуд, отражает энергию, потраченную на эти взаимодействия.

Артериолы являются "бутылочным горлышком" кровообращения. Исследование давления в различных частях кровотока показывает, что самое большое его снижение происходит в артериолах. Поскольку ток является одинаковым во всех отделах сосудистого дерева, отдел с наибольшим снижением давления, артериолы, принимает на себя большую часть сопротивления потоку. (Это следует из вышеупомянутого уравнения.) Другими словами, артериолы являются "бутылочным горлышком", или фактором, ограничивающим скорость кровообращения. Узкие места являются стратегическими точками регуляции, и артериолы оказываются главными в регуляции и системного давления крови, и органного кровотока. Это достигается благодаря гладкими мышцам, обернутыми циркулярно вокруг стенок артериол. Этими мышцами управляют нервы и гормоны. Когда мышцы расслабляются, радиус сосуда увеличивается; когда они сокращаются, радиус уменьшается. Помните, что сопротивление трубки очень зависит от ее радиуса. Путем изменения радиусов артериол организм осуществляет жесткий контроль над током и давлением крови.

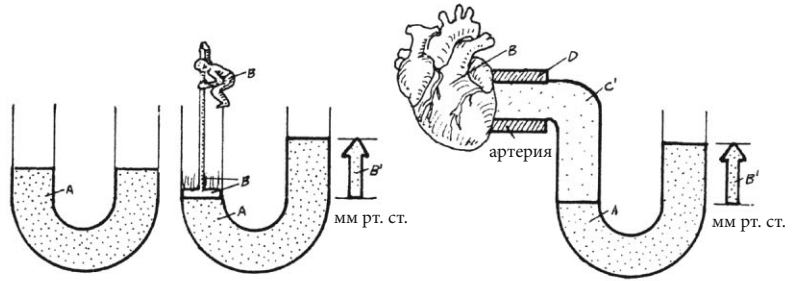
ЗАДАНИЯ: С должно быть красным.

1. Начните сверху и работайте слева направо.
2. Раскрасьте следующую серию диаграмм, учитывая, что длинные рисунки (В) отражают общий уровень давления.
3. В большой схеме внизу линия давления (В) представляет среднее кровяное давление. Отметьте особым цветом кровь в артериолах.

РТУТЬ^А
СИЛА^В, ДАВЛЕНИЕ^{В'}
ЖИДКОСТЬ^С, КРОВЬ^{С'}
СОПРОТИВЛЕНИЕ^Д

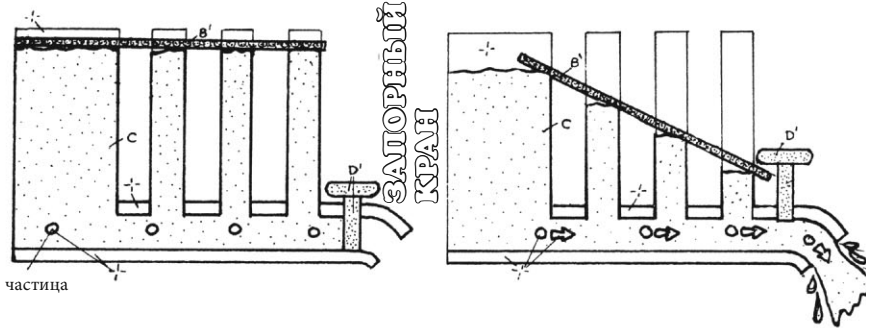
Давление является мерой "толчка", или силы на единицу площади. Давления могут быть измерены U-образно сообщающимися парами пробирок, наполовину заполненными ртутью (Hg). Чем сильнее мы давим на ртуть, тем больше уровень ртути повышается. Ее высота (мм рт. ст.) отражает силу толчка (давление). Точно так же кровяное давление может быть измерено путем соединения артерии с U-образным приспособлением; "толчок" осуществляет сердце.

ИЗМЕРЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ^{В'}



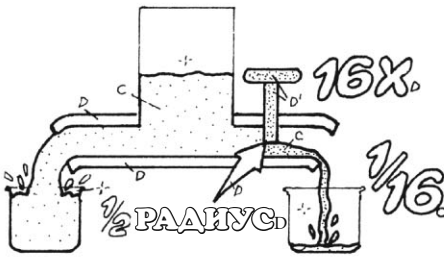
Когда жидкость в горизонтальной трубе не движется, давление является одним и тем же в каждой точке вдоль горизонтали. Мы проверим это путем размещения напорных труб вдоль пути; это уровень жидких повышений к той же высоте в каждой напорной трубе (теперь мы используем саму жидкость вместо Hg, чтобы измерить давление). Когда мы открываем задвижку, потоки жидкости и давление падают однородно вдоль горизонтали. Различия в давлении от точки до точки перемещает жидкость вперед. Когда полукрытая задвижка помещается посреди трубы, это протiwодействует потоку. Жидкость накапливается позади задвижки, пока перепад давлений через задвижку не становится достаточно большим, чтобы создать поток, несмотря на сопротивление. Давление все еще падает слева направо, но падение больше не является одинаковым. Самое большое падение давления происходит в месте сдвигивающей задвижки. Чтобы поддержать поток, жидкость должна все время принуждаться преодолеть сопротивление (изображение в нижней группе картинок), которое выступает против движения.

ДАВЛЕНИЕ^{В'} И ПОТОК^С

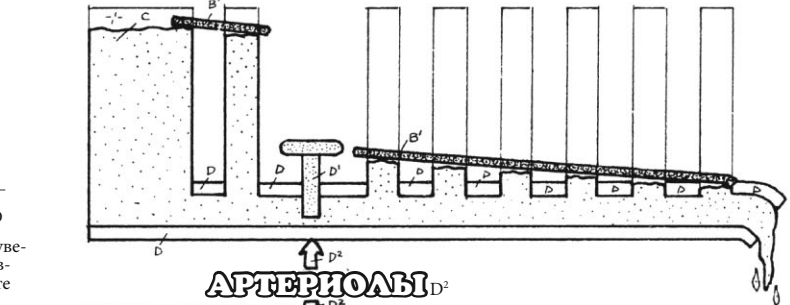


ПОТОК^С = $\frac{\text{РАЗНОСТЬ ДАВЛЕНИЙ^{В'}}}{\text{СОПРОТИВЛЕНИЕ^Д}}$

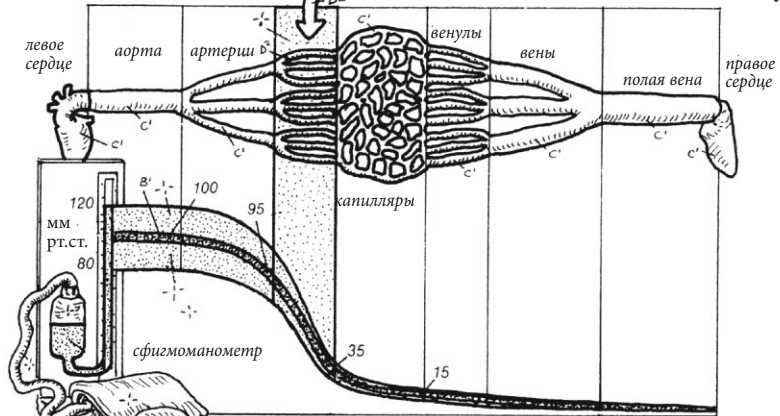
Сопротивление потоку увеличивается с увеличением вязкости, увеличением длины трубки и снижением радиуса трубки. Сопротивление наиболее чувствительно к изменениям радиуса. Уменьшите радиус вдвое – и получите ток, ускоренный 16-кратно!



В кровообращении суммарный ток является постоянным в каждой точке поперечного сечения, и самое большое падение давления происходит в артериолах. Это означает, что артериолы оказывают самое большое сопротивление потоку; они – "бутылочное горлышко". Артериолы действуют как задвижки. Сокращение гладких мышц в стенках артериол меняет радиус сосуда и изменяет сопротивление.



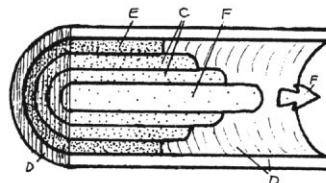
АРТЕРИОЛЫ^{Д'}



В КРОВООБРАЩЕНИИ^{С'}

Сопротивление потоку происходит из-за сил, выступающих против скольжения двух слоев жидкости друг относительно друга. В кровеносном сосуде сдерживается слой крови, смежный со стенкой сосуда. Этот слой задерживает следующий слой, тот – следующий, и т.д., что приводит к феномену телескопических слоев жидкости. Жидкость в центре трубки перемещается быстрее всего, жидкость вдоль стенки вообще не движется. Полное сопротивление потоку является результатом взаимодействий этих слоев, поскольку они скользят относительно друг друга. Понижение давления, происходящее во время потока через сосуд, отражает энергию, потраченную на эти взаимодействия.

ЖИДКОСТНЫЕ СЛОИ КРОВОТОКА^С



СТАЦИОНАРНЫЙ^Е
ДВИЖУЩИЙСЯ^С
НАИБОЛЕЕ БЫСТРЫЙ^Е

Кровь качается сердцем с периодичностью; во время *систо*лы приближенно 70 мл крови попадает в аорту, но во время *диасто*лы кровь вообще не покидает сердце. Несмотря на этот изменчивый, прерывистый ток через основание аорты, ток крови из артерий в капилляры равномерный и непрерывный, потому что аорта и другие артерии не являются твердыми трубками. Вместо этого у них есть упругие стенки, которые могут пассивно *расширяться* или *сжиматься*, подобно простой резинке.

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Эластичность кровеносных сосудов амортизирует циклические изменения кровяного давления. Во время систолы кровь входит в артерии быстрее, чем ее уходит через капиллярные русла. Распределение большого количества жидкости по артериям имеет тенденцию увеличивать артериальное давление, вынуждающее упругие артериальные стенки расширяться, так же, как воздушный шарик это делает, когда в нем больше воздуха. Избыток жидкости вызывает расширение артерий, и это отчасти нивелирует увеличение давления, которое произошло бы, если бы стенки были более твердыми и не могли бы расширяться. Напротив, во время диастолы кровь все еще покидает артерии для прохождения в капилляры, но совершенно не выходит из сердца. В это время кровь, удерживаемая расширением стенок артерий, частично продвигается благодаря эффекту отдачи артериальных стенок; именно эта запасенная кровь препятствует падению давления, как это было бы, будь артерии твердыми. Упругие артериальные стенки минимизируют колебания давления, которые неизбежно бы возникли – т.е. они буферят изменения давления. В системе с твердыми стенками давление повысилось бы до очень высоких значений во время систолы и упало бы почти до нуля во время диастолы. Точно так же кровь хлынула бы в капиллярное русло с каждой систолой и фактически прекратила свой ток во время диастолы. Вообразите, что произошло бы с потоком, если бы вы периодически закручивали-выкручивали кран. В здоровой артериальной системе артериальное давление колеблется с каждым биением, но даже близко не так, как системе с жесткими стенками. Поддержка стабильного уровня давления во время всего цикла имеет два преимущества: во-первых, оно обеспечивает плавное течение и непрерывный поток в капилляры; а во-вторых, это облегчает сердцу его работу, иначе требовалось бы изгонять кровь против огромного систолического давления, которое неизбежно бы развилось.

"Нормальное кровяное давление": систолическое/диастолическое = 120/80 мм рт. ст. Артериальное давление действительно пульсирует. Во время каждого сердечного сокращения артериальное давление у взрослого человека (в покое) в норме варьируется от 80 до 120 мм рт. ст. Минимальное давление обнаруживается в самом конце диастолы; оно называется *диастолическим давлением* (вот что такое 80 мм рт. ст.). Максимум приходится на половину пути к систоле; и это называется *систолическим давлением* (вот откуда берется 120 мм рт. ст.). Различие между систолическим и диастолическим давлением называют *пульсовым*

давлением ($120 - 80 = 40$ мм рт. ст.). Из обсуждения выше следует, что у человека с более ригидными артериями (а обычно чем человек старше, тем жестче становятся артерии) будет более высокое пульсовое давление.

Среднее давление отражает движущую силу кровотока. Вместо того чтобы иметь дело с колеблющимися давлениями, иногда полезно иметь единственную меру, представляющую среднее давление, или движущую силу в пределах артериального древа. (Разворот 37 показывает, что это число является приблизительно одинаковым всюду вдоль артериального древа – пока не приближаешься к артериолам.) Простое взятие среднего арифметического между систолическим и диастолическим давлениями ($(120 + 80)/2 = 100$ мм. рт. ст.) не дает адекватной оценки, потому что анализ кривой давления показывает, что на диастолическое давление приходится большая часть артериального давления, нежели на систолическое давление. Это учтено в таком параметре, как среднее давление, которое представлено горизонтальной линией на верхнем левом графике. Положение этой линии может быть определено, потому что это разделяет область под контуром давления на две равных части, с одной областью, лежащей выше горизонтальной границы, проведенной на уровне диастолического давления, и ниже средней линии давления, а с другой областью, лежащей выше среднего давления и содержащей верхние части кривой давления. Среднее давление может быть приблизительно вычислено по формуле: *среднее давление = диастолическое давление + (1/3) пульсового давления.*

ИЗМЕРЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

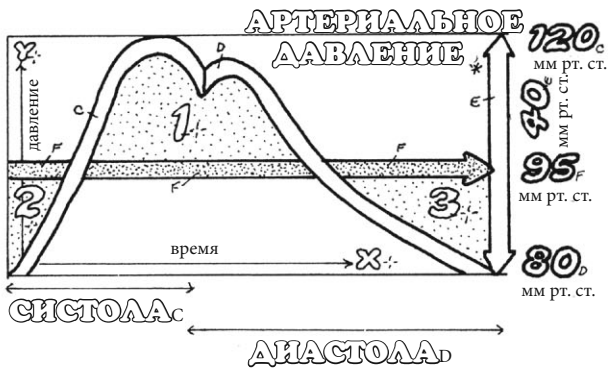
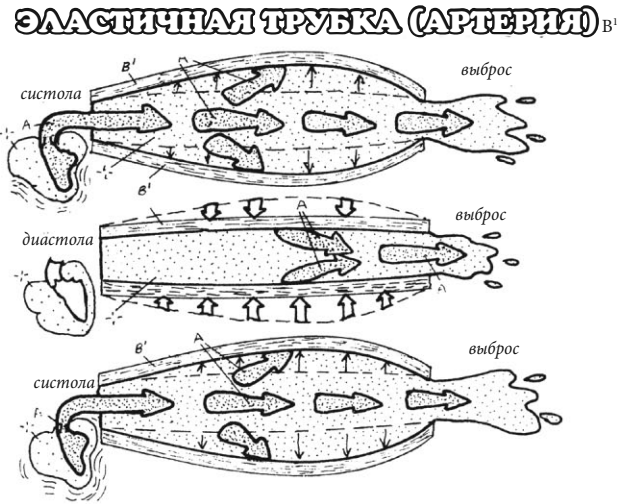
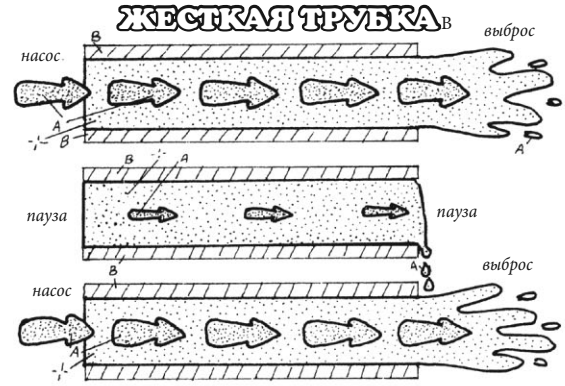
Чтобы измерить артериальное кровяное давление у человека (нижний рисунок), надувной резиновый мешочек, ограниченный тканевой манжетой, оборачивается вокруг руки. Мешок раздувается и пережимает кровеносные сосуды в руке. Предполагается, что давление в мешке передается руке так, чтобы давление мешка сравнялось с фактическим давлением в пределах ткани руки. Из этого следует, что, когда давление в мешке превысит давление в артерии, сжатие будет достаточно, чтобы кровоток в артерии прекратился. Процедура должна наполнить мешок выше артериального давления. Далее воздух постепенно выпускается из мешка, так, чтобы давление мешка падало очень медленно. При определенном давлении в мешке кровоток возобновляется, но только в течение короткого времени, пока артериальное давление на максимуме. В это время воспроизводятся звуки, которые можно легко услышать при помощи стетоскопа, помещенного около артерии. Давление, при котором начинают слышаться звуки, является мерой систолического давления. Поскольку давление все больше снижается, достигается точка, где звуки становятся слишком приглушенными для того, чтобы слышать их. Это давление является диастолическим давлением. Звуки являются результатом бурного тока крови через суженный (артерия ведь частично сдавлена), канал под манжетой, так же, как шум является результатом турбулентного течения реки, которому мешают пороги или слишком узкое русло.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для А, темные цвета – для В, С и D.

1. Начните со сравнения трубок тугих и эластичных, что в верхнем правом углу.
2. Закрасьте по контуру артериальное давление слева.
3. Раскрасьте измерение давления, двигайтесь слева направо. Внимательно изучите все секции.

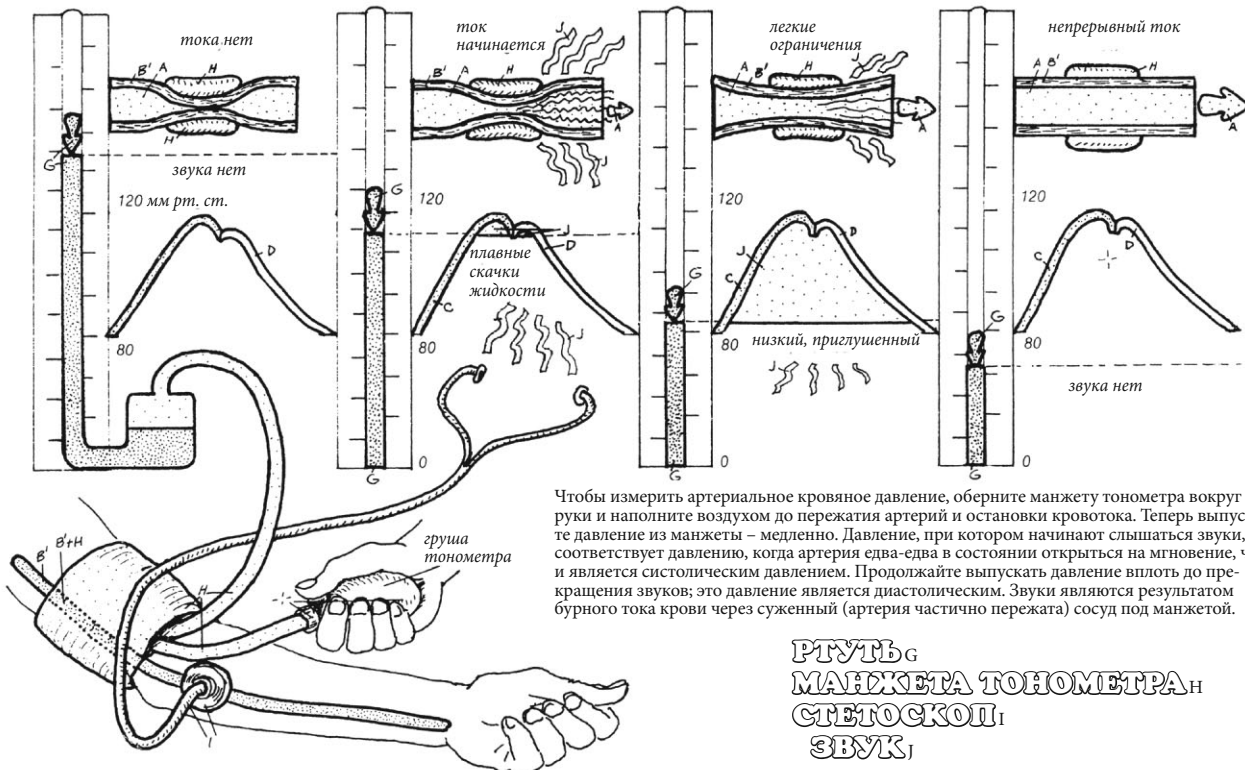
АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ
КРОВЬ_A
ТРУБКА_B **АРТЕРИЯ**_{B'} **ОТДАЧА**_{B'}
СИСТОЛА_C
ДИАСТОЛА_D
ПУЛЬСОВОЕ ДАВЛЕНИЕ_E
СРЕДНЕЕ ДАВЛЕНИЕ_F

Кровь толкается сердечным насосом с определенной периодичностью; во время систолы кровь заполняет аорту, но во время диастолы кровь не покидает сердце. В сосудах с жесткими стенками давление повысилось бы до очень высоких значений во время систолы и упало бы почти до нуля во время диастолы. Кровь хлынула бы в капилляры с каждой систолой и почти остановилась бы во время диастолы. Но артерии не являются жесткими трубками; стенки их упруги. Во время систолы часть ударного объема сохраняется расширяющимися артериями; во время диастолы кровь, сохраненная в расширенных артериях, заходит в капилляры, частично продвигаемая отдачей артериальных стенок. Упругие стенки буферят изменения давления и потока, вызванные сердечными сокращениями.



Артериальное давление (ось у) показано во времени (ось х). Во время каждого сердечного сокращения артериальное давление у молодого взрослого составляет 120/80 (систолическое/диастолическое, мм рт. ст.). Пульсовое давление = систолическое - диастолическое давление = 120 - 80 = 40 мм рт. ст. Среднее давление, представленное горизонтальной линией, определяется путем деления области под кривой давления на две равные части (площадь 1 = 2 - 3 на иллюстрации).

ИЗМЕРЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ



Чтобы измерить артериальное кровяное давление, оберните манжету тонометра вокруг руки и наполните воздухом до пережатия артерий и остановки кровотока. Теперь выпустите давление из манжеты - медленно. Давление, при котором начинают слышаться звуки, соответствует давлению, когда артерия едва-едва в состоянии открыться на мгновение, что и является систолическим давлением. Продолжайте выпускать давление вплоть до прекращения звуков; это давление является диастолическим. Звуки являются результатом бурного тока крови через суженный (артерия частично пережата) сосуд под манжетой.

РТУТЬ_G
МАНЖЕТА ТОНОМЕТРА_H
СФЕГМОСКОП_I
ЗВУК_J

Сумма крови, заполняющей *капиллярное русло* в любой момент, составляет лишь около 5% общего объема крови. Тем не менее, это – как раз самая основа кровообращения. Именно здесь происходит обмен O_2 и питательных веществ на CO_2 и продукты метаболизма.

КРОВООБРАЩЕНИЕ В КАПИЛЛЯРАХ

Капиллярные стенки тонкие и пористые. Обмен происходит в капиллярах, потому что их стенки состоят лишь из одного слоя очень тонких, пористых *эндотелиальных клеток*, позволяющих растворенным веществам, меньшим, чем белки, быстро проникать между капиллярной кровью и межклеточными пространствами ткани. (Гранулярная *базальная мембрана*, окружающая каждый капилляр, не представляет особого барьера для проникновения.) Прежде чем войти в капилляры, кровь должна пройти через *артериолы*, резистивные сосуды или сосуды сопротивления. Они разнятся в диаметре от 5 до 100 микрон и окружены толстыми гладкомышечными стенками, которые могут сокращаться, чтобы сжать артериолу и отрегулировать ток крови к капиллярному руслу. Кровь, оставляя капилляры, входит в *венулы*, служащие собирательными сосудами. Их стенки тоньше, чем у артериол, но более массивны и намного менее проницаемы, чем капилляры.

Гладкие мышцы контролируют распределение крови по капиллярам. В некоторых тканях кровь идет непосредственно от артериолы до капилляра; в других кровь поставляется *метартериолам*, а те и дают начало капиллярам. Метартериолы могут служить сосудами снабжения капилляров, или они могут обойти капилляры и передать кровь непосредственно в вены. Капилляры, возникающие как боковые ветви артериол или метартериол, имеют мышечные клетки вокруг своего начала, действующие как ворота или *прекапиллярные сфинктеры*, которые на местном уровне контролируют кровоток, прежде чем кровь войдет в капиллярное русло. Иногда имеет место второй тип сосудов, так называемые *шунты*. Это прямые связи между артериолами и венами, не дающие начало капиллярам.

Не все капиллярные русла открыты в каждый момент времени. Гладкими мышцами, регулирующими микроциркуляцию, управляют оба отдела вегетативной нервной системы и местные метаболиты (химические вещества, вовлеченные в метаболизм). Гладкая мышца артериол густо иннервирована и менее чувствительна к метаболитам; метартериолы же, как и прекапиллярные сфинктеры, имеют плохую иннервацию и в основном управляются местными метаболитами. Совместное действие этих мышечных контрольных групп производит прерывистый ток через какое-то конкретное капиллярное русло. Сначала одно русло открывается, затем закрывается, в то время как другое открывается.

ОБМЕН РАСТВОРЕННЫХ ВЕЩЕСТВ МЕЖДУ КАПИЛЛЯРОМ И ТКАНЬЮ

Растворенные вещества диффундируют из крови в ткань. Большинство растворенных веществ свободно проходят через капиллярные стенки. Концентрация O_2 и питательных веществ, физически растворенных в плазме крови, выше, чем в тканях, потому что растворенные вещества потребляются тканями; градиент концентрации вызывает их перемещение из плазмы крови в ткань. Напротив, CO_2 и ненужные продукты постоянно *производятся* в тканях; их градиент концентрации вызывает перемещение из ткани в плазму крови. Если они могут пройти через капиллярные стенки, нет никакой потребности в специальных транспортных системах, чтобы произвести обмен веществами между кровью и тканью.

Проницаемость капилляров в разных тканях разная. Как растворенные вещества проходят через сосудистые стенки? O_2 и CO_2 газовых дыхательных смесей жирорастворимы, так что их проникновение не представляет никакой проблемы; они проникают во все клеточные мембраны (включая эндотелиальные клетки, составляющие капиллярные стенки) достаточно легко. Кроме того, капиллярные стенки ведут себя, как будто они содержат большие поры для проникновения практически любых веществ, кроме слишком крупных, например, белков. Во многих тканях, таких как скелетные, сердечные и гладкие мышцы, *соединение между эндотелиальными клетками* достаточно свободно, чтобы позволить проникновение большинства молекул, но не белков. А вот в головном мозге не так. Здесь проникновение сильно затруднено и ограничено; капилляры в головном мозге непроницаемы для многих мелких молекул, точно так же, как и для белка. Этот барьер для обмена, названный *гематоэнцефалическим*, организован специальными системами облегченного транспорта в эндотелиальных клетках мозговых капилляров, переносящими такие необходимые питательные вещества, как глюкоза и аминокислоты. Напротив, капиллярные эндотелиальные клетки в кишечнике, почках и эндокринных железах пронизаны большими "окнами", названными *просветами стенок* (фенестрацией), обеспечивающими большие площади проникновения. Эта фенестрированность – не просто отверстия. Они покрыты тонкой, очень пористой и проницаемой мембраной, разрешающей проникновение относительно больших молекул. Наконец, капилляры в печени могут быть необычайно пористыми. Там эндотелиальные клетки не обеспечивают непрерывного покрытия, оставляя между собой большие промежутки, легко пересекаемые большими молекулами, включая белки.

ЗАДАНИЯ: А должно быть красным, а клетки крови (G) должны быть обозначены похожим цветом. Окрасьте D фиолетовым, а F – синим. C должно быть темным.

1. Начните с крупной иллюстрации капиллярного русла. Помните, что в правой половине сеть капилляров (D) не закрашивается, поскольку прекапиллярные сфинктеры (C) закрыты. Затем закройте прилив крови.

2. Раскрасьте схему капилляра. Обратите внимание, что разные стрелки показывают вход и выход, описанные в нижнем блоке текста, но при этом надо окрашивать только жестко очерченные стрелки.

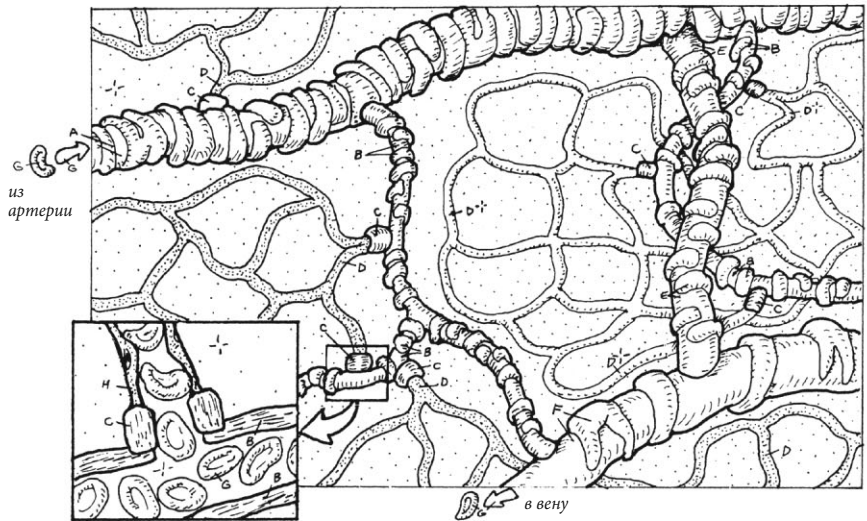
3. Внизу раскрасьте капилляры, начиная со слова "непрерывные", причем само это слово должно быть окрашено в первую очередь.

АРТЕРИОЛА^А
 МЕТААРТЕРИОЛА^В
 ПРЕКАПИЛЛЯРНЫЙ
 СФИНКТЕР^С
 КАПИЛЛЯР^Д

АВ ШУНТ^Е
 ВЕНУЛА^Ф

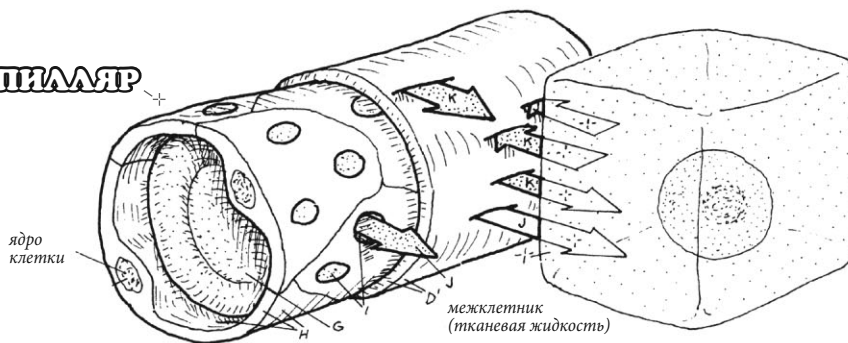
Во многие ткани кровь поставляется по метартериолам, служащим сосудами снабжения для капилляров. Капилляры, возникающие как боковые ветви или метартериол, или метартериол, имеют мышечные клетки вокруг своего начала, действующие как ворота (прекапиллярные сфинктеры). Если ворота закрываются, кровь в метартериолах передается непосредственно венулам. Иногда встречается второй тип шунта сосуда, называемый артериовенозным шунтом. Это прямые связи между артериолами и венулами, не дающие начало капиллярам. Отметьте наличие гладкой мышцы в различных сосудах.

КАПИЛЛЯРНОЕ РУСЛО



ЭРИТРОЦИТ^Е

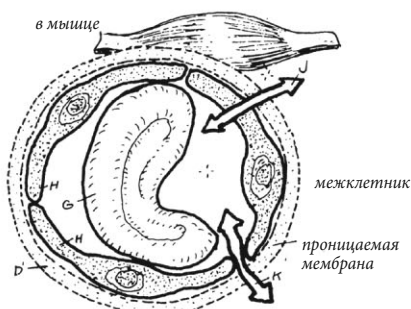
КАПИЛЛЯР



ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ^Н
 БАЗАЛЬНАЯ МЕМБРАНА^{Д'}
 ФЕНЕСТРАЦИЯ^І

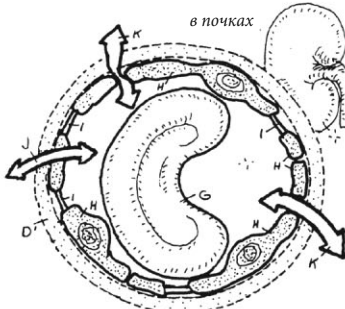
Большинство растворенных веществ свободно проникают через капиллярные стенки. Концентрация O_2 и питательных веществ, растворенных в плазме крови, выше, чем в тканях, потому что растворенные вещества потребляются в ткани; градиент концентрации вызывает их диффузию из плазмы крови в ткани. Напротив, CO_2 и ненужные продукты метаболизма постоянно производятся в тканях; их градиент концентрации вызывает перемещение из ткани в плазму крови.

ТИПЫ КАПИЛЛЯРОВ



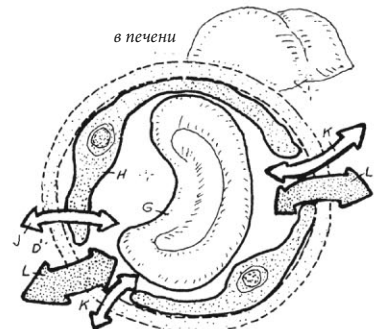
НЕПРЕРЫВНЫЕ^Н

Во многих тканях, таких как скелетная, сердечная и гладкая мускулатура, соединение между эндотелиальными клетками достаточно свободно, чтобы позволить проникновению большинства молекул, за исключением белков.



ФЕНЕСТРИРОВАННЫЕ^І

Капиллярные эндотелиальные клетки в кишечнике, почках и эндокринных железах пронизаны большими "окнами", названными фенестрацией, обеспечивающими большие площади поверхности для проникновения. Эти поры не являются простыми отверстиями. Они покрыты тонкой, пористой, очень проницаемой мембраной.



ПРЕРЫВАЮЩИЕСЯ^Н

Капилляры в костном мозге, печени и селезенке могут быть чрезвычайно пористыми. Эндотелиальные клетки не обеспечивают непрерывного покрытия, оставляя большие промежутки между собой, легко давая возможность проходить практически любым молекулам, даже белкам.

РАСТВОРЫ: ⁺

ЖИРОРАСТВОРИМАЯ МОЛЕКУЛА (O_2 , CO_2)^І

ВОДОРАСТВОРИМАЯ МОЛЕКУЛА (ГЛЮКОЗА, ИОНЫ, H_2O)^К

МАКРОМОЛЕКУЛА (БЕЛОК ПЛАЗМЫ)^І

Поскольку капиллярные стенки являются пористыми, можно было бы ожидать, что жидкость проникнет через стенки из полости капилляра, где давление выше, в те участки ткани, где давление ниже. Ткани заполнились бы жидкостью, раздувшись и растянув окружающие структуры до таких давлений в межклетниках, которые уравновесили бы уровень кровяного давления, предотвращающий дальнейший ток. Обычно этого не происходит потому, что дополнительная важная сила, осмотическое давление, проявляемое белками плазмы крови, противодействует *кровяному давлению*.

БАЛАНС ПЕРЕМЕЩЕНИЯ ЖИДКОСТИ

Плазматические белки отвечают за осмотический градиент. График вверху разворота показывает осмотическое давление с акцентом на белки плазмы крови. Строго говоря, все растворенные вещества, присутствующие в растворе, способствуют формированию осмотического давления раствора. Однако растворы по разные стороны капиллярной стенки (т.е. плазма крови в капиллярах и межклеточные жидкости в ткани) практически идентичны по составу, за важным исключением, что плазма содержит намного больше белка, чем межклетники. Это так, потому что капиллярные поры очень проницаемы для любых молекул и препятствуют проникновению только крупных молекул, обычно белковых по прохождению. Маленькие молекулы не слишком способствуют движению воды, потому что: (1) они почти равномерно распределяются с обеих сторон капилляра и (2) в пористых, чрезвычайно проницаемых мембранах молекулы едва ли влияют на осмотический ток воды, даже когда они распределяются неоднородно. Это упрощает нашу задачу. Для исследования осмотического тока через капилляры мы должны рассмотреть только белки. Осмотическое давление, проявляемое белками плазмы крови, иногда называют коллоидным осмотическим давлением, или онкотическим давлением. Другую важную силу, *капиллярное кровяное давление*, часто называют *гидростатическим давлением*.

Осмотический градиент загоняет жидкость в капилляры, а гидростатический – выгоняет. Ток жидкости через капиллярную стенку в итоге зависит от градиента давления между гидростатическим (кровяным давлением), $\Delta P_{\text{гидро}}$, выжимающим жидкость из капилляра, и градиентом осмотического (онкотического) давления, $\Delta P_{\text{осм}}$, загоняющего жидкость в капилляры (символ Δ традиционно обозначает "разницу" или "градиент"). Как показано на главной иллюстрации разворота, онкотическое давление плазмы составляет приблизительно 25 мм рт. ст. Большая часть этого давления создается альбумином, самым низкомолекулярным, но и самый распространенным белком плазмы. Из-за его небольшого размера, небольшие количества белка просачиваются в межклетники, так, что онкотическим давлением ткани составляет приблизительно 2-мм рт. ст. В итоге осмотический градиент, способствующий перемещению жидкости, равняется $25 - 2 = 23$ мм рт. ст. Как это соответствует гидростатическому градиенту давления, выгоняющему жидкость?

Меж двух градиентов. Градиент гидростатического давления, $\Delta P_{\text{гидро}}$, равен разнице кровяного давления в капилляре, $P_{\text{кап}}$, гидростатического давления в межклетниках, $P_{\text{ткан}}$. То и другое давление сильно варьирует в разных тканях, а $P_{\text{кап}}$ может отличаться даже в разных точках одного капилляра. Обычная ситуация, когда $P_{\text{ткан}} = 2$ мм рт. ст., что и проиллюстрировано здесь. В том конце капилляра, где он берет начало из артерии, $\Delta P_{\text{гидро}} = P_{\text{кап}} - P_{\text{ткан}} = 35 - 2 = 33$ мм рт. ст. Таким образом, результирующая сила в $33 - 23 = 10$ мм рт. ст. выталкивает жидкость из тканей в артериальном конце капилляра. Теперь рассмотрим венозный конец, где кровяное давление ниже, в пределах 15 мм рт. ст. (Оно снизилось за счет трения крови, проталкивающейся по узким капиллярам.) Условия в меж-

клетниках и в плазме практически одинаковы. Теперь у нас есть лишь $\Delta P_{\text{гидро}} = 15 - 2 = 13$ мм рт. ст., выталкивающие жидкость, при том, что аналогичный градиент онкотического давления в 23 мм рт. ст. засасывает жидкость. Другими словами, в венозном конце капилляра у нас $23 - 13 = 10$ мм рт. ст. затягивает жидкость внутрь! В данном капилляре жидкость вытекает из артериального конца, но обратно затекает с венозного; в результате кровь покидает капилляр без какого-либо изменения количества жидкости по сравнению с моментом входа туда. В плане жидкости кровь точно ничего не приобретает и не теряет в капилляре.

Не каждый капилляр уравнивается так же, как тот, что в нашем примере. Цифры, используемые для подсчета давлений, были грубыми и усредненными, они могут значительно варьировать в зависимости от сосуда, поскольку не все сосуды одинаковы. В одном капилляре фильтрация может доминировать, в то время как в другом, соседнем, преобладает реабсорбция. В целом в большинстве органов они почти уравновешены, и, независимо от того, что присутствует небольшой дисбаланс (обычно фильтрация немного больше, чем реабсорбция), лимфатические сосуды (разворот 41) справляются с этой проблемой. Эти сосуды дренируют участки ткани и отводят избыточную жидкость вместе с белками плазмы крови, просачивающимися из капилляров, причем последние они возвращают в кровь через большие вены. Конечным результатом является отсутствие какого-либо видимого обмена жидкостями.

Водный баланс в разных тканях отличается. Капиллярное русло легких является заметным исключением. Кровяное давление в малом круге кровообращения, включая капилляры легкого, является низким. Это способствует реабсорбции жидкости, которая выгодна, потому что это сохраняет легкие дренируемыми, иначе бы переполнение жидкостью воспрепятствовало дыхательным движениям. В почках один набор капилляров (гломерулярные капилляры) имеет необычайно высокое кровяное давление; они фильтруют большие количества жидкости вдоль всей своей длины. Другой набор (перитубулярные капилляры) имеет необычайно низкое давление вкупе с повышенным онкотическим давлением; они реабсорбируют жидкость.

ОТЕКИ

Баланс жидкости может быть нарушен многими факторами, приводящими к накоплению больших количеств жидкости в различных местах ткани, в этом случае говорят о водянке, или, по-научному, *отеке*. Отек – негативное явление, поскольку ставит под угрозу кровообращение путем увеличения расстояний, которые вещества должны преодолеть в движении к капиллярам и от них. Это особенно актуально в легких, поэтому отек легких опасен для жизни.

Среди причин отека немало факторов, вовлеченных в обмен воды и солей.

1. **Увеличение давления крови в капиллярах.** Причиной может быть расширение артериол или венозный застой, уходящий корнями в капилляры, но на самом деле – в сердечную недостаточность.
2. **Пониженное онкотическое давление плазмы.** Причиной может быть голодание (человек неспроста "пухнет от голода", ведь не поступают белки), из нарушения синтеза белка, как при заболевании печени, или из-за потери белков плазмы крови, вызванной болезнью почек.
3. **Повышенная проницаемость капиллярных стенок для белков.** Это уменьшает градиент онкотического давления через капилляр и уменьшает реабсорбцию. Увеличенная капиллярная проницаемость происходит в ответ на аллергические заболевания, воспаление и ожоги.
4. **Нарушение лимфатического дренажа.** Может быть вызвано обструкцией лимфатических сосудов и порой встречается вследствие не вполне удачных операций в больнице.

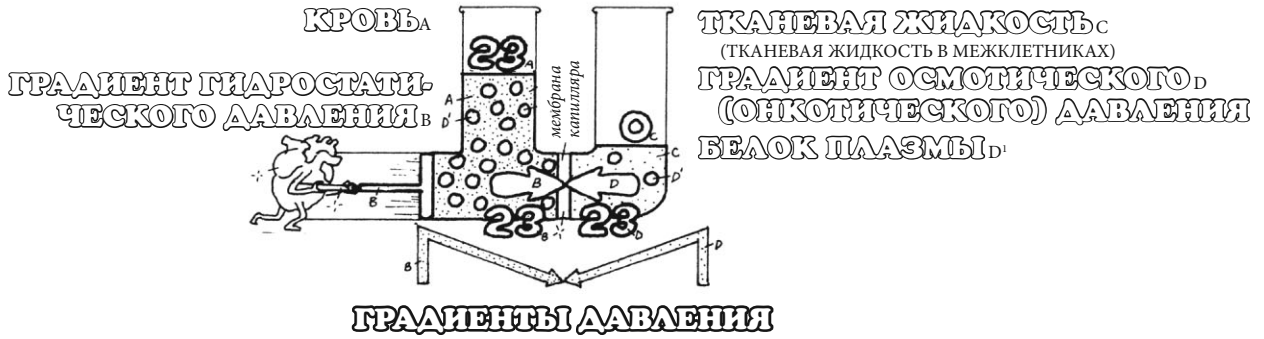
ЗАДАНИЯ: Используйте светлые цвета для А и С,

а для В и D – темные.

1. Начните с верхнего рисунка. Сначала раскрасьте фон плазмы крови (А) и интерстициальной жидкости (С), а затем – белки (D1) и числа давления (В и D), более темными цветами.

Проделайте это для прочих диаграмм. Мембрану капилляра не окрашивайте.

2. Раскрасьте большую диаграмму, начинающуюся с трех верхних примеров для основного рисунка.

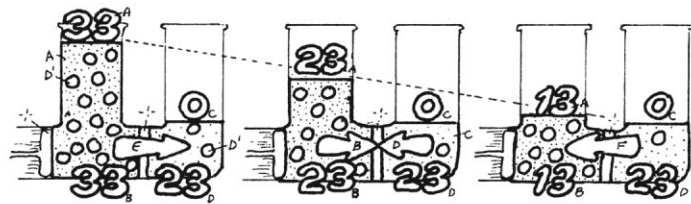


ГРАДИЕНТЫ ДАВЛЕНИЯ

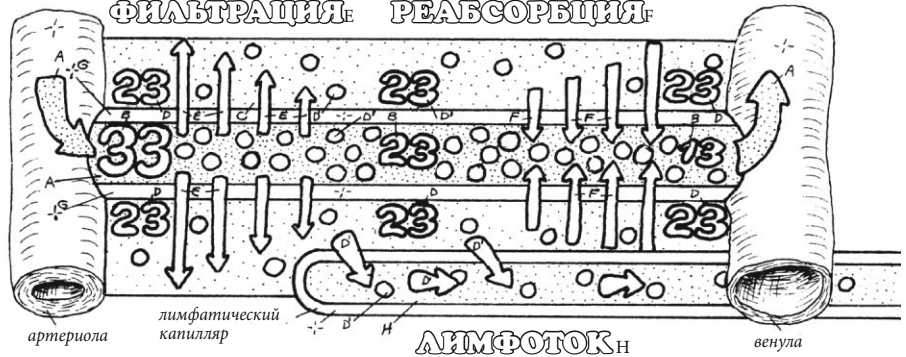
Плазма крови и тканевая жидкость почти идентичны по составу, за исключением наличия значительных количеств белка в плазме и очень малых – в тканевой жидкости. С плазмой на одной стороне и тканевой жидкостью на другой стороне мембраны, под которой здесь подразумевается капиллярная стенка, мы находим жидкость, вытекающую из тка-

ней в плазму в результате неравенства количеств белков в этих двух жидкостях. Чтобы предотвратить ток, давление, равное 23 мм рт. ст., должно быть применено к плазме. Это – осмотический градиент, вызванный неравными количествами белков (онкотический градиент). В теле это давление оказывается сердцем; это – капиллярное кровяное давление.

ФИЛЬТРАЦИЯ И РЕАБСОРБЦИЯ В КАПИЛЛЯРЕ

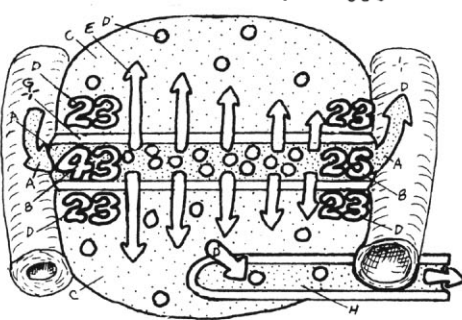


ФИЛЬТРАЦИЯ РЕАБСОРБЦИЯ



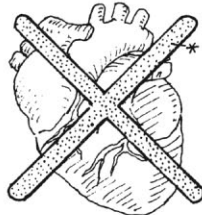
Капиллярное кровяное давление не одинаково во всех частях капилляра; оно выше на артериальном конце и падает постоянно на протяжении капилляра до достижения самого низкого значения на венозном конце. Исследование жидкостного баланса в среднем капилляре показывает, что в артериальном конце гидростатический градиент давления = кровяное давление – давление ткани = 35 – 2 = 33 мм рт. ст., что выдавливает жидкость (фильтрация). Градиент онкотического давления = онкотическое давление плазмы – онкотическое давление ткани = 25 – 2 = 23 мм рт. ст., что втягивает жидкость (реабсорбция). Конечный результат в артериальном конце равняется 33 – 23 = 10 мм рт. ст., что выгоняет жидкость. В венозном конце изменилось только капиллярное давление. Теперь это – 13 мм рт. ст. Повторение анализа показывает чистую силу в 10 мм рт. ст., втягивающую жидкость в венозный конец.

ФИЛЬТРАЦИЯ

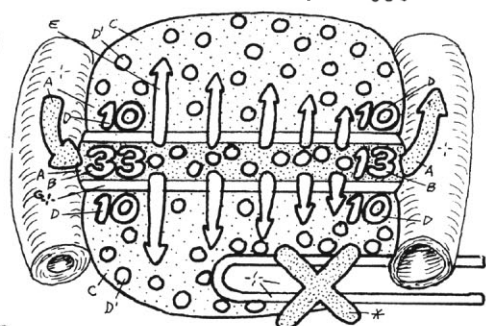


ОТЕКИ ИЗ-ЗА НАРУШЕНИЯ ДАВЛЕНИЯ В КАПИЛЛЯРАХ

Водянка (отек ткани) часто происходит из-за увеличенного капиллярного кровяного давления. Силы, способствующие фильтрации, увеличены, в то время как онкотические давления могут особенно не измениться, так, что фильтрация преобладает по всей длине капилляра. Причиной может быть расширение артерий или из венозных застой, уходящего корнями в капилляры, хотя на самом деле, дело изначально не в капиллярах, а в сердечной недостаточности.



ФИЛЬТРАЦИЯ



ОТЕКИ ИЗ-ЗА ЧРЕЗМЕРНОГО КОЛИЧЕСТВА БЕЛКА В ТКАНЯХ

Отек может также следовать за нарушением дренажа лимфы. Лимфатические сосуды служат системой качественного дренажа, возвращая избыточную тканевую жидкость и белки в кровь. Когда лимфодренаж плохой, белки накапливаются в ткани и меняют градиент онкотического давления, в то время как гидростатический градиент давления остается неизменным. Эти нарушения следуют за обструкцией лимфатических сосудов, которая может произойти, когда человека прооперировали, но известна и специфическая паразитарная инвазия (с обструкцией) лимфатических сосудов конечностей, но что бы ни вызвало такой сильный отек, выглядит это, как распухшие ноги, и в медицинской литературе известно, как слоновость.

Большинство тканей содержит огромное количество крошечных лимфатических сосудов, названных лимфатическими капиллярами. Один конец каждого лимфатического капилляра слепой (закрытый); открытые концы соединяются в большие сосуды, названные собирательными протоками, в свою очередь сливающимися в еще большие сосуды (названные лимфатическими протоками), и т.д., пока самые большие протоки не стекают в систему кровообращения через связи с большими венами (например, подключичными – в соединении с яремными венами). Эта система необходима, чтобы вернуть белки плазмы в кровь, после того как те просочились в ткани, а также избыточную жидкость ткани назад, в кровоток. Возврат этих белков важен; без него мы умерли бы в течение дня или двух.

ЦИРКУЛЯЦИЯ ЛИМФЫ

Лимфатические капилляры очень пористые. Лимфатические протоки напоминают вены: у обоих видов сосудов в стенках гладкомышечная ткань, и оба содержат *односторонние клапаны*, направленные к сердцу. Несмотря на то, что и лимфатические, и обычные кровеносные капилляры построены из аналогичных эндотелиальных клеток, между ними имеются существенные отличия. Лимфатические капилляры не имеют базальных мембран, и соединения между их эндотелиальными клетками часто открыты, без прочных межклеточных связей. Это делает их очень проницаемыми для белков, а тем более – для меньших молекул и воды. Когда происходит заполнение межтканевых пространств жидкостью, увеличенное давление не сжимает и не закрывает лимфатические капилляры, потому что они постоянно открыты *заякоривающимися филаментами*, прикрепленными к эндотелиальным клеткам на одном конце и выходящими из соединительных тканей на другом. Края эндотелиальных клеток немного наслаиваются так, чтобы сформировать "обратные клапаны", позволяющие жидкости входить в лимфатический капилляр, но не выходить из него.

Благодаря клапанам лимфа направляется к крупным венам. Поток лимфы продвигается посредством периодических сокращений гладких мышц стенок протоков. Движения, толкающие лимфу вперед, осуществляются в среднем приблизительно два—десять раз в минуту. Односторонний поток (из тканей к венам) обеспечивается многочисленными клапанами, расположенными через каждые несколько миллиметров. В дополнение к этим сокращениям потоку лимфы помогают те же факторы, что вызывают венозный приток (разворот 42). Среди них сокращения соседних лимфатических сосудов за счет сжатия скелетной мускулатурой (насос скелетных мышц), периодические изменения во внутригрудном

давлении, связанные с дыханием (дыхательный насос) и, возможно, пульсация соседних артерий. Наконец, более высокая скорость потока в венах, куда из протоков лимфы в конечном итоге все всасывается, тянет лимфу к ним.

Лимфатическая система позволяет плазматическим белкам достигать межклетников. В течение суток сердечные насосы перекачивают 8400 л крови. Из них 20 л отфильтровывается из капилляров в ткани; и из этих 20 л приблизительно 16–18 л оказываются возвращены в кровь через капиллярную реабсорбцию, оставляя 2–4 л, которые будут возвращены лимфатической системой. По сравнению с кровью лимфа течет очень медленно. Лимфатическая система также возвращает белки плазмы крови, просочившиеся в ткани из капилляров. Эта утечка является незначительной, если рассмотреть потери за минуту, но, если учесть количества белка, возвращенного лимфатическими сосудами за весь день, оно равно 25–50% всех белков плазмы крови. Эффективные в этом отношении, лимфатические сосуды оказываются простой системой интенсивного выделения для исправления жидкостного дисбаланса и для возврата белка, который капилляры были не способны удержать. Даже если бы циркуляция лимфы не выполняла функцию компенсации очевидной капиллярной неэффективности, она бы все равно была жизненно важна, и вот почему. Прохождение белков плазмы крови в ткани является важным видом транспорта антител и многих гормонов, связанных с плазменным белком. Кроме того, циркуляция лимфы прокладывает путь для транспортировки длинноцепочечных жирных кислот и холестерина, поглощенных кишечником, и для входа лимфоцитов (тип лейкоцитов) в кровоток.

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ОТФИЛЬТРОВЫВАЮТ ПАТОГЕНЫ

Пока лимфа идет из тканей к венам, она обязательно протекает минимум сквозь один, а чаще через несколько расширенных структур, называемых лимфатическими узлами. Лимфатические узлы содержат фагоцитарные клетки, амeboидно поглощающие и разрушающие примеси, привнесенные циркулирующей лимфой. Узлы также содержат лимфоциты, которые могут преобразовать в производящие антитела плазматические клетки. Лимфатические узлы являются станциями защиты, принимая меры против инородных веществ и внедрившихся бактерий. Когда возникает местная инфекция, региональные лимфатические узлы нередко воспаляются в результате накопления токсинов или бактерий, занесенных в узлы лимфой. Эффективность этой системы была продемонстрирована экспериментами на животных, во время которых бактерии вводились в проток, приносящий лимфу к узлу. Лимфа, собранная из протока, выходящего из узла, оказалась фактически свободна от бактерий.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для А, фиолетовый – для В, синий – для С, а для Е, J и I – темные цвета.

1. Начните с верхней упрощенной диаграммы обращения крови и лимфы, не забывая про два увеличенных рисунка обмена жидкостей.
2. Раскрасьте большую диаграмму кровотока ниже, начиная от левого сердца и кончая правым, а потом переходите к подсекции, посвященной лимфе, начиная с лимфатического капилляра (D), что внизу.
3. На человеке справа раскрасьте три области, где лимфатические узлы (H) близко подступают к поверхности, а также вынесенную диаграмму подлежащих лимфатических структур. Необязательно раскрашивать поверхностные сосуды, очерченные бледно-бледно.

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА
ЛИМФАТИЧЕСКИЙ КАПИЛЛЯР
ЗАКРИВАЮЩИЕСЯ ФИЛАМЕНТЫ

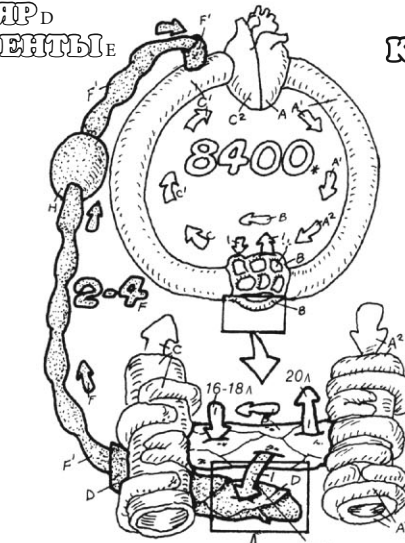
ЛИМФА
ЛИМФАТИЧЕСКИЙ СОСУД
КАПАЛАН
ЛИМФАТИЧЕСКИЙ УЗЕЛ
ОБМЕН ЖИДКОСТИ

За каждые сутки сердечные насосы перекачивают 8400 литров крови. Из 20 литров, фильтрующихся из капилляров в ткани, приблизительно 16-18 литров будут возвращены в кровотоки через капиллярную реабсорбцию, но еще 2-4 литра будут возвращены лимфатической системой.

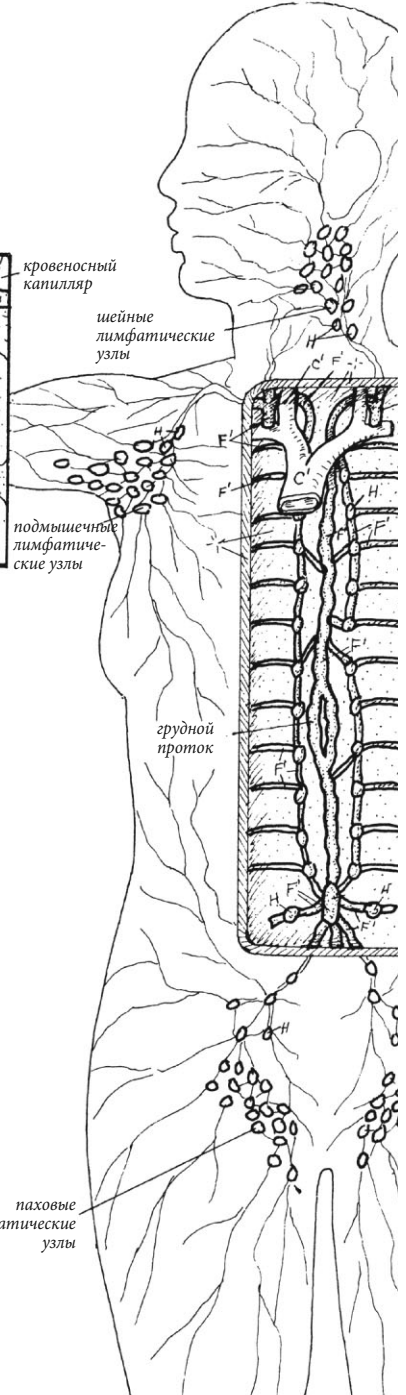
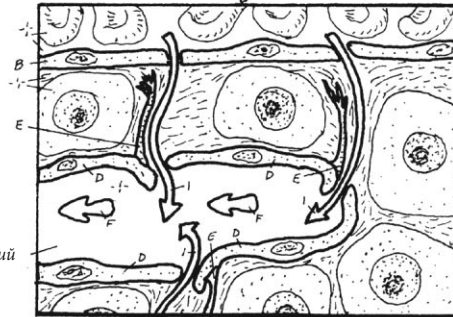
Когда происходит заполнение ткани жидкостями, лимфатические капилляры открываются закрывающимися филементами, присоединенными в одном конце к эндотелиальным клеткам, а в другом - к соединительнотканному окружению. Тканевая жидкость, содержащая небольшие количества белка плазмы крови, вышедшего из кровеносных капилляров, свободно проникает в промежутки между эндотелиальными клетками капилляров лимфы.

Сеть лимфатических сосудов возвращает жидкость в кровотоки через связи с большими венами. Поток лимфы продвигается в основном посредством периодических сокращений гладкой мускулатуры стенки протоков. Односторонний поток (из тканей только к венам) обеспечен многочисленными клапанами, расположенными через каждые несколько мм. Когда лимфа идет через лимфатические сосуды, она протекает через лимфатические узлы, служащие мощными станциями иммунитета, принимающими меры против инородных веществ и внедрившихся бактерий.

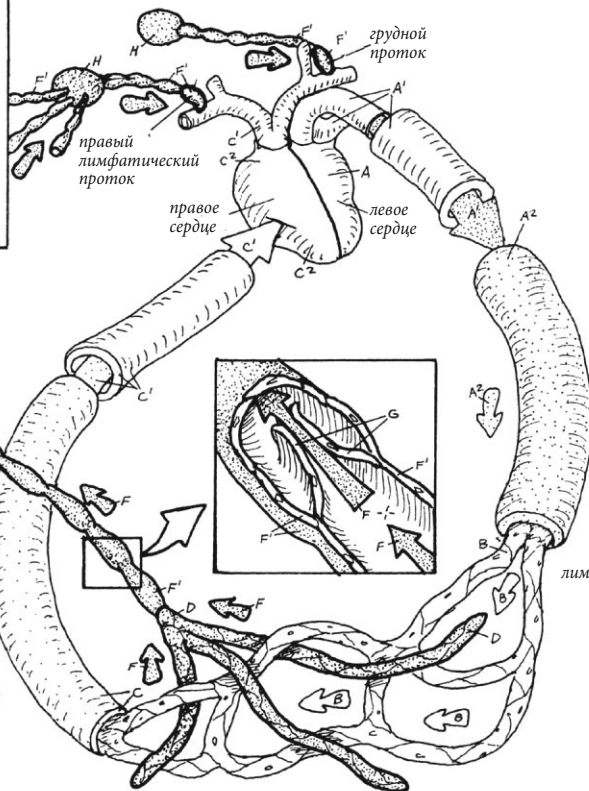
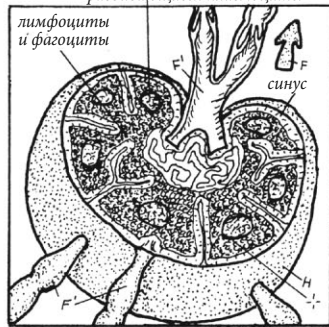
суточный ток, л



КРОВООБРАЩЕНИЕ
ЛЕВОЕ СЕРДЦЕ
АРТЕРИИ
АРТЕРИОЛЫ
КАПИЛЛЯРЫ
ВЕНУЛЫ
ВЕНЫ
ПРАВОЕ СЕРДЦЕ



ЛИМФАТИЧЕСКИЙ УЗЕЛ
 развивающиеся плазматизмы



паховые лимфатические узлы

Вены имеют две главных функции: (1) они обеспечивают *депонирование крови* при низком давлении, и (2) они служат трубопроводами с *низким сопротивлением* для возврата крови к сердцу.

ДЕПОНИРОВАНИЕ КРОВИ ПРИ НИЗКОМ ДАВЛЕНИИ

Стенки вен достаточно тонкие; они содержат очень мало эластической ткани, и может показаться, что им трудно растянуться или сократиться, чтобы приспособиться к хранению крови. Однако вены обычно легко растянуть потому, что они частично спавшиеся. С другой стороны, объем вен может быть уменьшен посредством сокращения гладкомышечных клеток в их стенках. В покое вены депонируют приблизительно две трети общего объема крови, хотя это количество может измениться. В ответ на геморрагию или нагрузку, например, симпатические нервы стимулируют венозные гладкие мышцы, сжимая вены и шунтируя кровь к другим областям кровообращения.

Растяжимость – характеристика депонирующей способности.

Чтобы изучить возможности вен сохранять кровь, возьмите изолированные сегменты вен, перевяжите все возможные выходы и наполните их жидкостью, как вы наполнили бы велосипедную шину воздухом. (См. иллюстрацию вверху разворота.) Вопрос: "Сколько жидкости (воздуха) вы можете нагнать в вену (шину), прежде чем давление в вене (которое противостоит вашему усилию), повысится до 1 мм рт. ст.?" Эту величину называют *объемной растяжимостью* (податливостью). Чем больше объемная растяжимость, тем больше способность к депонированию. Вы видите из этого разворота, что вены имеют намного большую податливость, чем артерии; при нормальных венозных давлениях они только частично заполнены и легко могут расширяться. Когда они переполнены выше нормы, вялость уменьшается, падает податливость, и давление начинает повышаться очень быстро. Легкая растяжимость (высокая податливость) вен в норме служит функции хранения очень больших объемов; однако это может создать проблемы. Например, когда мы поднимаемся из положения лежа на спине в вертикальное положение, кровь имеет тенденцию оттекать в вены (особенно в ноги и ступни); кровь по существу уходит из артериальной части кровообращения. Без любой компенсационной реакции, такой как активация симпатических нервов, результат имел бы катастрофические последствия. Природа этих проблем и компенсаторных реакций раскрыта на развороте 46.

ЧТО СПОСОБСТВУЕТ ВЕНОЗНОМУ ВОЗВРАТУ

Небольшой градиент давления движет кровь к сердцу. Кровь течет из областей, где ее механическая энергия высока, в области, где она низка. Когда мы находимся в лежачем положении, большая часть этой энергии находится в форме давления. Поскольку кровь проходит через узкие артериолы и капилляры, давление существенно падает. Во многих венах нормальным кровяным давлением является приблизительно 15 мм рт. ст. В предсердии среднее давление близко к 0. Из этого следует, что существует небольшой, но выраженный *градиент давления*, достаточный, чтобы поддержать ток крови к сердцу. Факт, что этот небольшой градиент (приблизительно 15 мм рт. ст.) достаточен, чтобы вести большие объемы крови, доказывает низкое сопротивление венозного пути. Даже вены, которые, оказываются спавшимися, имеют низкое сопротивление, потому что "складки" в сосуде никогда не являются действительно плоскими; они

всегда оставляют некоторое пространство, в которое может легко проникать циркулирующая кровь.

Сокращение мышц способствует току венозной крови. В дополнение к градиентам давления, существуют другие механизмы, помогающие венозному возврату крови к сердцу. Они включают "насосные действия" экстракардиальных мышц, а также сокращений самого сердца, и они зависят от клапанов в венах, способствующих току в направлении сердца. Эта ориентация гарантирует ход вперед потока к сердцу: кровь, текущая вперед, вызывает открытие клапанов; противоток сам собой их закрывает. Третья картинка на развороте показывает воздействие на вену, зажатую между двумя скелетными мышцами. Когда мышцы расслаблены, ток крови идет вперед из-за градиента давления, описанного выше, и вены заполняются кровью. Когда мышцы сокращаются, они сжимают вену, надавливая на кровь во всех направлениях одинаково. Кровь, потекшая в обратном направлении, закроет ранее пройденный клапан, но вперед текущая кровь сохранит передний клапан открытым, таким образом кровь просто хлынет вперед. Когда мышца расслабляется, больше нет никакой внешней силы, сжимающей венозные стенки: градиент давления внизу (наиболее далеко от сердца) вызывает ток крови в направлении вперед, открывая задний клапан и восстанавливая исходное состояние. Таким образом, каждый раз, когда мышца совершает сокращение и расслабляется, толчок венозной крови посылается к сердцу. Этот процесс называют мышечным насосом.

Хороший пример важности мышечного насоса в условиях нагрузки, например, если бегун остановится сразу после окончания напряженной трассы. Функциональное состояние его сердца все еще активно, и его капилляры, и мелкие кровеносные сосуды все еще расширены в ответ на нагрузку. Без насосов-мышц вены быстро дренируются, венозный приток к сердцу уменьшается, и функциональное состояние сердца может измениться настолько, что поставит под угрозу кровоснабжение головного мозга. Обморока можно избежать, если бегун продолжит умеренную пробежку в течение нескольких минут после финиша.

Дыхательные движения загоняют кровь в грудные вены. Дополнительное насосное действие, *дыхательный насос*, работает во время дыхательных движений. Каждому дыхательному движению предшествует увеличение объема *грудной полости* (*грудной клетки*). Увеличивающаяся грудная клетка действует как меха и "засасывает" воздух в легкие (см. разворот 49). Это же расширение также "засасывает" кровь в грудные вены. Грудная клетка не только увеличивает свои поперечные размеры (результат работы скелетных мышц, тянущих грудную клетку вверх), но также увеличивает свои вертикальные размеры в результате выпуклого сокращения *диафрагмы* и толчка вниз *брюшной полости*. Сжатие содержимого брюшной полости тогда сжимает вены в брюшной полости. Таким образом, при каждом вдохе расширяющаяся грудная клетка всасывает, а сжимаемая брюшная полость толкает кровь к сердцу. Во время выдоха происходит обратное, и, несмотря на то, что в крупных венах грудной клетки или брюшной полости нет никаких клапанов, противоток контролируется клапанами в крупных венах оконечностей.

Предсердия, раскрываясь, засасывают кровь в сердце. Наконец, движение самого сердца помогает венозному притоку. Каждый раз, когда желудочки сокращаются, верхние части желудочков около клапанов сужаются к вершине, приводя к расширению предсердий, вызывая засасывание крови в сердце.

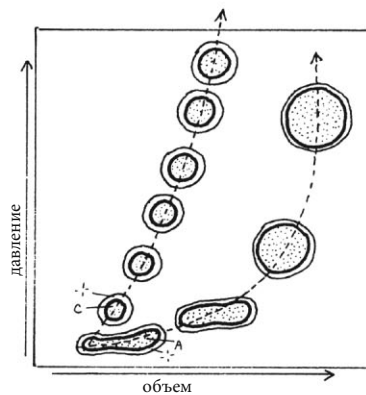
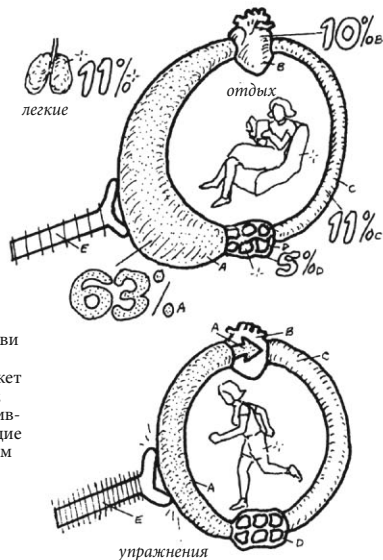
ЗАДАНИЯ: А должно быть синим, С – красным, D – фиолетовым, а Н – темным.

1. Начните с верхнего блока, раскрашивая диаграммы системы кровообращения у отдыхающего человека, затем – у человека упражняющегося. Раскрасьте график справа, сравнивая связи давления и объема.
2. Затем – оставшиеся блоки.

ВЕНОЗНОЕ ДЕПОНИРОВАНИЕ

ВЕНЫ А
СЕРДЦЕ В
АРТЕРИИ С
КАПИЛЛЯРЫ Д
СИМПАТИЧЕСКИЕ
НЕРВЫ Е

Вены обеспечивают систему депонирования крови при низких давлениях. В покое вены содержат приблизительно 63% крови, но эта величина может измениться в ответ на геморрагию или нагрузку; например, симпатические нервы становятся активными и стимулируют гладкие мышцы, сжимающие вены. В результате кровь шунтируется к артериям и другим областям кровотока.

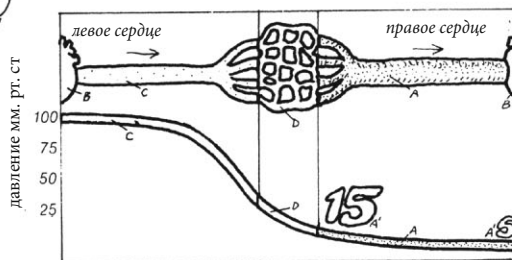
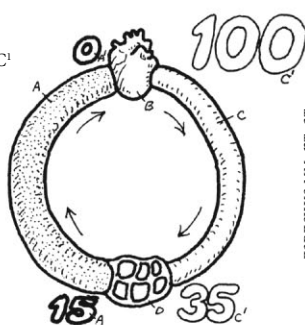


Давление в артериях и венах (ось x) – это функция от объема (ось y). Вены имеют намного большую вместимость, чем артерии; при нормальном венозном давлении они лишь частично заполнены и могут легко расширяться. Заполнение их с большим превышением нормы расправляет спавшиеся стенки и быстро повышает давление.

ВЕНОЗНЫЙ ВОЗВРАТ

ГРАДИЕНТ ДАВЛЕНИЯ А
АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ С
ВЕНОЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ А

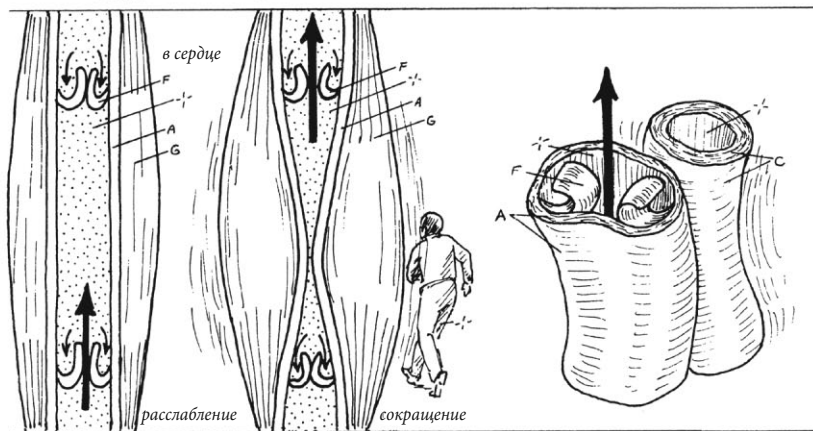
Существует небольшой, но выраженный градиент давления, достаточный, чтобы поддержать ток крови к сердцу. Факт, что этот небольшой градиент (приблизительно 15 мм рт. ст.) достаточен, чтобы вести большие объемы крови к сердцу, демонстрирует низкое сопротивление венозного пути.



МЫШЦА КАК НАСОС

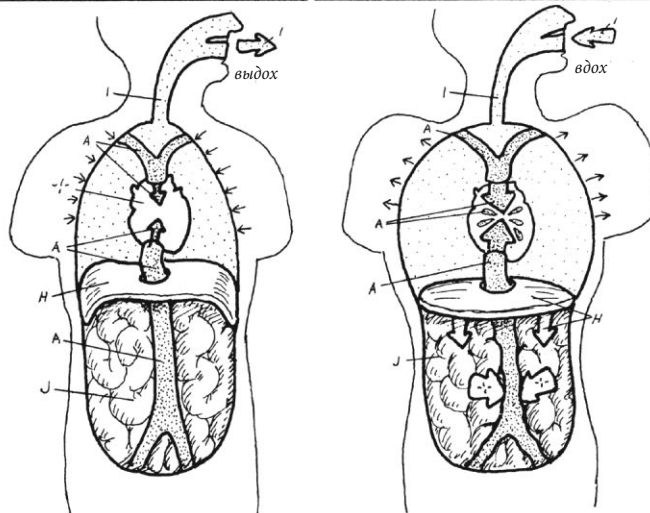
КЛАПАН F
СКЕЛЕТНАЯ МЫШЦА G

Когда мышцы расслаблены, градиент венозного давления движет кровь вперед, к сердцу, заполняя вену. Когда мышцы совершают сокращение, они сжимают тонкостенную вену, и кровь перемещается во всех направлениях. Кровь, потекшая обратно, закроет ранее пройденный клапан, но кровь, хлынувшая вперед, дойдет до следующего клапана и сохранит его открытым. Кровь перемещается вперед, к сердцу. Пульсирующая артерия рядом с веной может оказать то же влияние, что и мышца.



ДЫХАТЕЛЬНЫЕ МЫШЦЫ КАК НАСОСЫ Н
ДИАФРАГМА H
ГРУДАЯ ПОЛОСТЬ I
И ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ
БРЮШНАЯ ПОЛОСТЬ J

С каждым вдохом грудная клетка действует как меха. Во время вдоха она "всасывает" воздух в легкие, а кровь – в грудные вены. Кроме того, диафрагма сдвигает содержимое брюшной полости, сжимая вены брюшной полости и вызывая ток крови в грудные вены. Во время выдоха происходит обратное. На страже однонаправленности кровотока стоят клапаны в венах конечностей.



Контроль диаметра мелких кровеносных сосудов критически важен, по крайней мере, по двум основным причинам: (1) диаметр кровеносного сосуда управляет током крови, а значит – и питанием нижележащих областей; и (2) диаметр мелких кровеносных сосудов управляет стабильностью потока сосудистого русла. Это – один из главных определяющих факторов кровяного давления.

ЛОКАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ТКАНЕВОЙ ПЕРФУЗИИ

Когда ткань становится активной, ее кровеносные сосуды расширяются. Местное увеличение кровотока приносит активной ткани больше питания и уносит ненужные продукты. Эта реакция полезна; больше крови поставляется активной, меньше – неактивной ткани. Это – местная реакция на локальные изменения в конкретных условиях.

Сосудорасширяющие метаболиты высвобождаются при тканевой ишемии (низкой перфузии). Локальное расширение просвета сосуда может быть проиллюстрировано простым экспериментом. Рука перетянута жгутом, что блокирует ток крови в течение нескольких минут, а затем жгут ослаблен. После ослабления жгута местные кровеносные сосуды расширяются, и ток крови к обескровленной руке временно намного выше, чем в норме, как будто для компенсации за период, когда кровоток был затруднен. Если внеклеточные жидкости, собранные из временно обескровленных тканей во время блокировки, вводятся в противоположную (нормальную) руку, сосуды расширяются и увеличивают ток крови, как если бы эта рука также восстанавливалась после наложения жгута. Обескровленная ткань высвобождает вещества, распространяющиеся по местным кровеносным сосудам, вызывая их расширение.

Поиск сосудорасширяющих веществ показывает, что любой из следующих факторов может вызвать *расширение артериол и прекапиллярных сфинктеров*: высокая концентрация кислот, CO_2 калия и аденозина и низкая концентрация O_2 . Общее во всех этих условиях то, что они производятся клетками, когда их кровоснабжение не соответствует их активности. Это проявление достаточно простой *отрицательной обратной связи* соответствия местного кровотока клеточной активности: *увеличенная активность ткани (несоответствующее кровоснабжение) → накопление метаболитов (кислоты, CO_2 , низкий O_2 и т.д.) → расширение кровеносных сосудов (увеличенный ток крови).*

ОКСИД АЗОТА: ВЫДЕЛЯЕМЫЙ ЭНДОТЕЛИЕМ РАССЛАБЛЯЮЩИЙ ФАКТОР

Недавно было открыто участие в регуляции кровотока оксида азота (NO) – загрязнителя, входящего в состав смога. Он формируется во время мощных гроз из атмосферного азота и кислорода. Это вещество также может формироваться в человеческом организме (из аминокислоты аргинина и молекулярного кислорода), где играет важную роль в регуляции сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем.

Производство оксида азота эндотелиальными клетками стимулируется ионами Ca^{++} . В сердечно-сосудистой системе оксид азота, мощное *сосудорасширяющее средство*, производится эндотелиальными клетками, составляющими внутренний покров кровеносных сосудов. Его производство стимулируется внутриклеточным Ca^{++} (через кальмомодулин), который активирует фермент (NO-синтазу), ответственный за синтез NO. Фактор, увеличивающий уровень внутриклеточного Ca^{++} , будет стимулировать и производство NO. Среди этих факторов много сосудорасширяющих средств, таких как ацетилхолин (нейромедиатор) и брадикинин (циркулирующий гормон), а также напряжение сдвига протекающей крови.

NO осуществляет *сосудорасширяющее действие, расслабляя гладкие мышцы сосудов*. NO – паракринное вещество (разворот 113). Оно проявляет эффект вазодилатации благодаря легкому проникновению в клеточные мембраны и диффузии (из мест своего синтеза в эндотелиальных клетках в соседние гладкомышечные клетки). Там активируется фермент гуанилатциклаза, катализирующий формирование циклического ГМФ из ГТФ (разворот 12).

ЛОКАЛЬНЫЙ И СИСТЕМНЫЙ КОНТРОЛЬ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Циклический ГМФ затем инициирует последние шаги гладкомышечной релаксации (дефосфорилирование КЛЦМ; разворот 28).

NO в сердечно-сосудистой системе играет разнообразные роли. Непрерывное производство NO, как предполагают теперь, вовлечено в поддержание нормального кровяного давления. Более того, этот оксид оказался ответственным едва ли не за 50% увеличенного тока крови после локальной ишемии. Кроме сосудорасширяющего действия, NO обладает свойством мощного ингибирования адгезии лейкоцитов и стенок сосуда, а также агрегации тромбоцитов.

НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВОТОКА

Симпатические нервные импульсы вызывают сокращение кровеносных сосудов. Гладкими мышцами в стенках кровеносного сосуда управляют *симпатические нервы* в дополнение к местной химической регуляции. Эти нервы обычно активны, постоянно высвобождая норадреналин, связывающийся с альфа-рецептором в гладких мышцах кровеносных сосудов. Это высвобождает свободный Ca^{++} в цитозоль через комбинацию G-белок – фосфолипаза C-IP₃ – высвобожденный Ca^{++} (разворот 13). Свободный Ca^{++} обуславливает мышечное сокращение, приводящее к сужению сосуда. Когда частота симпатических импульсов увеличивается, сужение кровеносного сосуда более интенсивно; когда частота уменьшается, гладкие мышцы кровеносных сосудов более расслаблены и кровеносные сосуды расширяются. Это описание касалось основного механизма для нервной регуляции кровеносных сосудов. Кроме того, оказывается, существует много незначительных регуляторных путей. Парасимпатические волокна посылают сигналы кровеносным сосудам головы и внутренних органов, но не скелетной мышце или кожи. Эти волокна высвобождают ацетилхолин, стимулируя производство NO и вызывая расширение сосудов. Ацетилхолин также высвобождается в небольшом количестве сосудорасширяющими волокнами, которые несут его в стволах симпатического нерва, идущих в скелетную мышцу. Значение таких волокон не очевидно; они активируются стрессом и чувством страха, и высказывалось предположение, что они вовлечены в расширение сосудов, происходящее при ожидании каких-то перегузок. Они были найдены у кошек и собак и, вероятно, присутствуют у людей.

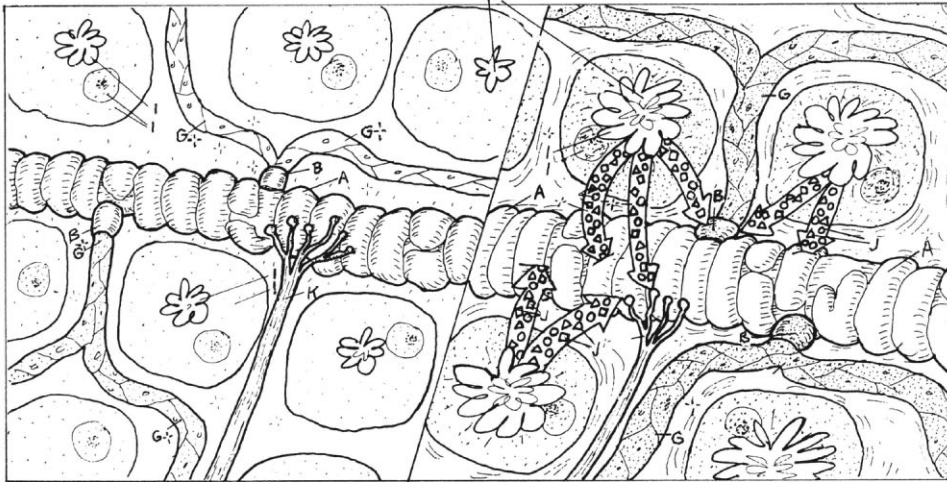
Плотность симпатической иннервации значительно различается от ткани до ткани. Артериолы и вены внутренних органов, а также кожа имеют богатую иннервацию и демонстрируют интенсивную вазоконстрикцию в ответ на симпатическую стимуляцию. Напротив, кровеносные сосуды в мозговом и коронарном древе нечувствительны к симпатической стимуляции. Их кровообращение редко ставится под угрозу вазоконстрикцией, поскольку ни головной мозг, ни сердце не могут выдержать лишения O_2 в течение сколь-нибудь значительного времени.

Иногда возникает конкуренция местного и системного кровотоков. Во время как химический контроль соответствует току крови к метаболической активности, симпатические вазоконстрикторы играют главную роль в контроле сосудистого сопротивления (и поэтому – кровяного давления). Могут легко возникнуть ситуации, при которых эти два механизма выступают друг против друга (например, падает кровяное давление, в то время как орган имеет несоответствующее кровоснабжение). Через рефлекс, обсужденные на развороте 45, симпатические нервы активируются в ответ на пониженное давление, вызывая вазоконстрикцию. Одновременно ишемизированный орган начинает производить сосудорасширяющие вещества. Несмотря на то, что конечный результат зависит от конкретного органа, чаще всего преобладают сосудорасширяющие реакции. Существуют доказательства, что сосудорасширяющие вещества действуют не только на кровеносные сосуды, но и непосредственно на окончания симпатического нерва, ингибируя те количества норадреналина, что высвобождаются симпатическими импульсами.

ЗАДАНИЯ: А – красный; G – фиолетовый.

1. Начните с верхнего левого блока, причём капилляр (G) слева не окрашиваем, поскольку его сфинктер (H) закрыт. Действие метаболитов (J) открывает его, и это показано справа.
2. Выделите цветом действие веселящего газа на артериолу (A).
3. Раскрасьте нервную регуляцию, показанную внизу.

МЕСТНАЯ (ХИМИЧЕСКАЯ) РЕГУЛЯЦИЯ



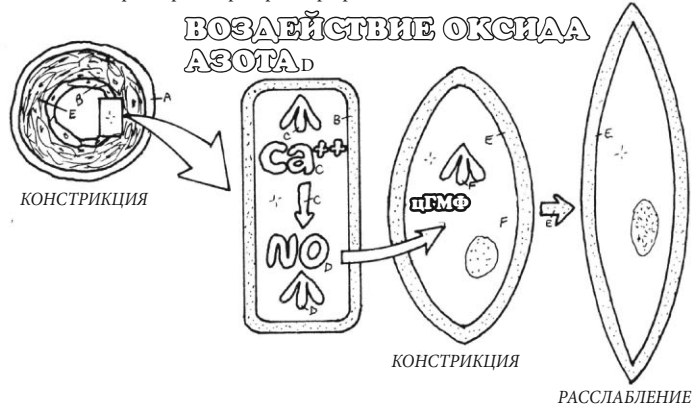
КОНСТРИКЦИЯ ДИЛАТАЦИЯ

Когда активность ткани увеличивается, высвобождается много продуктов обмена, расширяющих местные артериолы и прекапиллярные сфинктеры. Местное увеличение тока крови, привнося для активной ткани больше питательных веществ, также уносит ненужные продукты метаболизма. Высокая концентрация кислот, CO_2 , H^+ и аденозина, как и низкая концентрация O_2 , являются следствием ситуации, когда кровоснабжение клеток не соответствует поддержанию их активности. Все эти вещества расширяют кровеносные сосуды, обеспечивая отрицательную обратную связь, чтобы соответствовать местному току крови к активным клеткам.

- АРТЕРИОЛА А
- ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ КЛЕТКА В
- КАЛЬЦИЙ С
- ОКСИД АЗОТА Д
- ГЛАДКОМЫШЕЧНАЯ КЛЕТКА Е
- ЦГМФ F
- КАПИЛЯР G
- ПРЕКАПИЛЯРНЫЙ СФИНКТЕР H
- КЛЕТКА ТКАНИ I
- МЕТАБОЛИТЫ J
- СИМПАТИЧЕСКИЙ НЕРВ K
- ГАНГЛИЙ K'
- ЧАСТОТА ИМПУЛЬСОВ K''
- НОРАДРЕНАЛИН L
- СОСУДИСТЫЙ РЕЦЕПТОР L'

Оксид азота (NO), сосудорасширяющий фактор, производится эндотелиальными клетками в ответ на повышение внутриклеточного Ca^{++} , который активирует фермент, ответственный за синтез NO. NO – жирорастворимое вещество, выделяемое паракринно. Оно легко проникает через мембраны и диффундирует в соседние гладкомышечные клетки, где вызывает образование циклического гуанозинмонофосфата из ГТФ. Циклический гуанозинмонофосфат затем инициирует шаги для гладкомышечной релаксации. Среди стимулов, поднимающих Ca^{++} и вызывающих эту реакцию, ацетилхолин (нейромедиатор) и брадикинин (циркулирующий гормон), а также механическое напряжение сдвига протекающей крови. Кардиологическое лекарственное средство нитроглицерин эффективно для лечения стенокардии, потому что распадается с образованием NO и расширяет коронарные артерии.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ОКСИДА АЗОТА



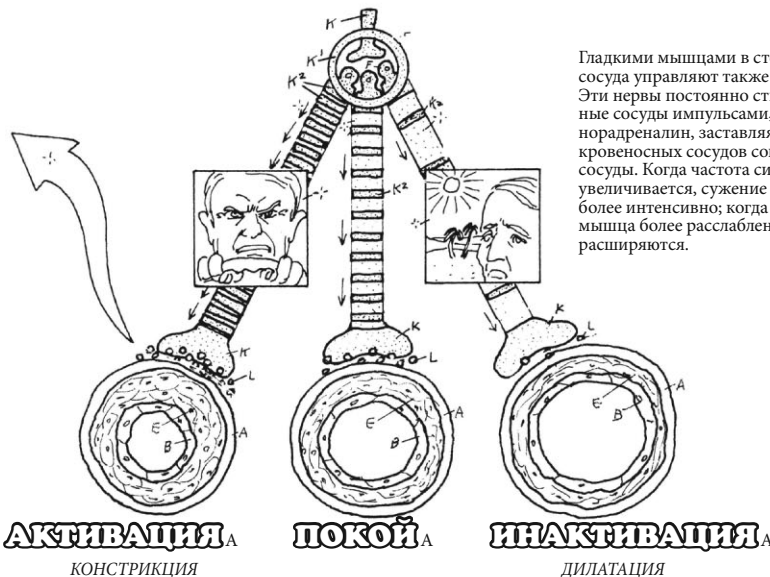
КОНСТРИКЦИЯ



ДИЛАТАЦИЯ

В дополнение к действию непосредственно на кровеносные сосуды метаболические сосудорасширяющие вещества также действуют непосредственно на окончания симпатического нерва, чтобы ингибировать норадреналин, высвобождаемый симпатическими импульсами.

СИСТЕМНАЯ (НЕРВНАЯ) РЕГУЛЯЦИЯ



Гладкими мышцами в стенках кровеносного сосуда управляют также симпатические нервы. Эти нервы постоянно стимулируют кровеносные сосуды импульсами, высвобождающими норадреналин, заставляя гладкие мышцы кровеносных сосудов сокращаться и сжимать сосуды. Когда частота симпатических импульсов увеличивается, сужение кровеносного сосуда более интенсивно; когда частота уменьшена, мышца более расслаблена и кровеносные сосуды расширяются.

Сердечно-сосудистая система является запутанной и сложной, и все же ее функция проста: она перемещает кровь. Самый важный показатель сердечно-сосудистой производительности: "Сколько крови перемещено в ткани каждую минуту?". Это количество называют минутным объемом или сердечным выбросом. Минутный объем равняется произведению крови, выбрасываемой из одного желудочка во время одного сокращения (*ударный объем*), и числа ударов в минуту (*функциональное состояние сердца = ударный объем × частота сердечных сокращений*). В спокойном состоянии минутный объем левого сердца равняется минутному объему правого сердца (потоки в большом и малом кругах кровообращения равны).

У человека среднего рост в покое сердечный выброс равен приблизительно 5 л в минуту. Однако это число колеблется; оно повышается с активностью, достигая целых 25–30 л в минуту во время тяжелого упражнения и даже выше у некоторых атлетов. Минутный объем может корректироваться изменениями или ударного объема, или частоты сердечных сокращений. Во время тренировок, например, ударный объем может увеличиться незначительно, в то время как частота сердечных сокращений повышается до трех раз. Эти изменения в ударном объеме и частоте сердечных сокращений вызываются интракардиальными (реакция сократительного аппарата на растяжение) и экстракардиальными механизмами (*действие симпатических и парасимпатических нервов*).

ИНТРАКАРДИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Сила сокращения волокон сердечной мышцы зависит от их длины. Напряжение, развиваемое сердечной мышцей, как и у скелетной мышцы, зависит от ее длины. В норме в покое длина среднего волокна сердечной мышцы может составить только приблизительно 20% ее оптимальной длины для развития максимальной силы. Растяжение волокна вне его нормы является резервом для мощных сокращений. Эта реакция на растяжение, названная *законом Франка-Старлинга*, имеет важные последствия. Если больше крови возвращается к сердцу, стенки желудочков растягиваются и механизм Франка-Старлинга гарантирует, что сердце может развить дополнительную силу, требуемую для выброса крови. Если артериальное давление внезапно повысится, то ударный объем уменьшится, потому что желудочек не будет иметь достаточной силы, чтобы преодолеть увеличенное артериальное давление. Объем крови, остающейся в сердце (*остаточный объем*) сразу после удара, увеличится, и эта кровь поможет растянуть стенки вплоть до следующего удара. Следовательно, сила следующего сокращения увеличится, помогая сердцу встретить увеличенную нагрузку, созданную увеличенным артериальным давлением. Это увеличит ударный объем, вернув его к нормальным показателям.

Механизм Франка-Старлинга особенно важен в регуляции мощности правого и левого сердца. Если бы, например, мощность правого сердца была всего на 1 мл/минуту больше, чем у левого сердца, то приблизительно через 15 минут приблизительно 1000 мл жидкости накопилось бы в малом круге кровообращения. Увеличенное давление вызвало бы проникновение жидкости из капилляров в легкие, а это равносильно смерти от утопления!

ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Парасимпатические импульсы снижают частоту сердечных сокращений. Действие автономных сердечных нервов мы рассмотрели на развороте 35. Парасимпатические нервы, идущие к сердцу – это блуждающий нерв. Блуждающий нерв обычно активен, обеспечивая непрерывные импульсы в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах и замедляя

базовую частоту сердечных сокращений. Когда парасимпатическая иннервация к сердцу прервана, сердце ускоряется. Увеличение частоты парасимпатических импульсов замедляет сердце; уменьшение частоты ускоряет его.

Симпатические импульсы увеличивают частоту сердечных сокращений. Симпатические нервы, иннервирующие сердце, также все время активны, но их эффект является противоположностью того, который оказывают парасимпатические нервы. Симпатические импульсы увеличивают частоту сердечных сокращений, и когда эта иннервация прервана, сердце замедляется. Увеличение частоты симпатических импульсов ускоряет сердце; уменьшение частоты замедляет его. Обычно действия этих двух антагонистических нервов координируются; когда симпатические нервы возбуждены, работа парасимпатических инактивируется, и наоборот.

Симпатические импульсы увеличивают ударный объем. Кроме того, симпатические импульсы увеличивают ударный объем путем увеличения силы сокращения миокарда желудочков. Таким образом, существует два независимых механизма изменения ударного объема: (1) изменение начальной длины сердечных волокон (т.е. изменение конечного диастолического объема) и (2) симпатические импульсы к миокарду желудочков и (или), то же путем высвобождения катехоламинов из мозгового вещества надпочечников.

ИЗМЕРЕНИЕ МИНУТНОГО ОБЪЕМА СЕРДЦА ПО МЕТОДУ ФИКА

Кровоток через любой орган можно измерить, просто применяя закон сохранения вещества, известный как *закон Фика*. Мы применяем этот принцип к кислороду, используя как пример спокойное состояние кровотока через легкое. Обозначим кровоток F (л/мин), $[O_2]$ будет обозначать концентрацию кислорода, а $\{O_2/\text{мин.}\}$ – потребление кислорода (т.е. O_2 , доставляющийся кровью в минуту). Тогда в данную минуту:

$$\begin{aligned} \{O_2/\text{мин.}\} &= O_2 \text{ потребленный} = O_2 \text{ поглощенный кровью} \\ O_2 \text{ поглощенный кровью} &= O_2 \text{ унесенный венами} \\ &\quad - O_2 \text{ унесенный артериями} \end{aligned}$$

$$O_2 \text{ унесенный венами} = F \times [O_2]_{\text{вен.}}$$

$$O_2 \text{ унесено артериями} = F \times [O_2]_{\text{арт.}}$$

Сложение этих шагов:

$$\{O_2/\text{мин.}\} = F \times [O_2]_{\text{вен.}} - F \times [O_2]_{\text{арт.}}$$

Решение для F :

$$F = \{O_2/\text{мин.}\} / ([O_2]_{\text{вен.}} - [O_2]_{\text{арт.}})$$

Чтобы измерить минутный объем, просто измерьте ток крови через легкие. (Это – поток из правого сердца, равняющийся потоку в левое сердце и из него.) В этом случае $\{O_2/\text{мин.}\}$ – потребляемый кислород – может быть получен путем измерения различия между содержанием O_2 во вдыхаемом воздухе и содержанием O_2 в выдыхаемом воздухе. Измерение также требует анализа $[O_2]$ в образцах крови из легочной артерии и вены. Образец, представляющий легочную венозную кровь, может быть получен из любой системной артерии. Легочные вены и системные артерии имеют одинаковое содержание O_2 , потому что кровь не имеет возможности обменивать O_2 , пока он не достигнет системных капилляров через левое сердце и системные артерии. Взятие образца легочной артериальной крови намного труднее. Это требует введения катетера (узкая гибкая полая трубка) в вену и продвигание его, словно нитки, в правое сердце – нетривиальный процесс! Правое сердце и легочная артерия имеют одинаковую $[O_2]$. Среднестатистические количества: $\{O_2/\text{мин.}\} = 250 \text{ мл/мин.}$; $[O_2]_{\text{вен.}} = 150 \text{ мл/л}$; а также $[O_2]_{\text{арт.}} = 200 \text{ мл/л}$, так что $F = 250 / (200 - 150) = 5 \text{ л/мин.}$

ЗАДАНИЯ: В – красный, G – синий.

1. Начинайте сверху.
2. Раскрасьте блок про частоту сердечных сокращений.
3. Потом – блок про ударный объем.
4. Внизу идет речь про составляющие измерений сердечного содержания, выделите цветом. Обратите внимание на буквенные обозначения.

МИНУТНЫЙ ОБЪЕМ СЕРАЦА (СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС)

$$ЧСС \times УО = МОС$$

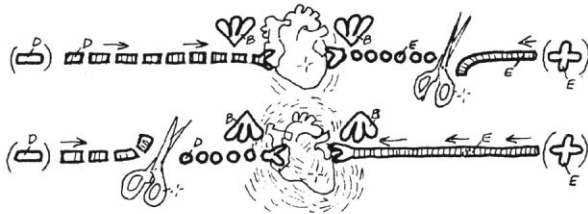
Минутный объем равен произведению количества крови, выбрасываемой из одного желудочка во время одного удара (ударный объем), и числа ударов в минуту. В покое среднее значение минутного объема приблизительно 5 литров в минуту. Он повышается до целых 30 литров в минуту во время нагрузки.



ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В ПАРАСИМПАТИЧЕСКИЕ НЕРВЫ



Увеличение частоты импульсации блуждающего нерва (парасимпатического) замедляет сердце. Уменьшение частоты ускоряет его. Когда парасимпатическая иннервация прервана, сердце ускоряется. Эффекты симпатических нервов на частоту сердечных сокращений противоположны. Увеличение частоты симпатических импульсов ускоряет сердце; уменьшение частоты (или перерезка нервов) замедляет его.



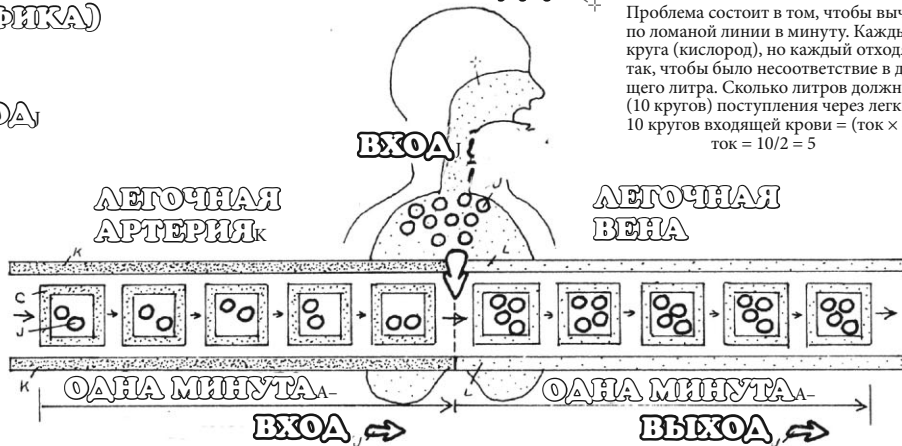
УДАРНЫЙ ОБЪЕМ НАПОЛНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ. ДАВЛЕНИЕ СИМПАТИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ:



Существует два независимых механизма увеличения ударного объема: (1) растяжение сердечных волокон (увеличение венозного давления, нагоняющее кровь в расслабленное сердце); и (2) симпатические импульсы к миокарду желудочков. Здесь показано, как ударный объем увеличивается с увеличением давления наполнения желудочков. Когда симпатические нервы более активны, увеличивается сила сокращения и можно получить новый участок (верхнюю кривую).

ИЗМЕРЕНИЕ МИНУТНОГО ОБЪЕМА СЕРАЦА (МЕТОД ФИКА)

ЛИТР КИСЛОРОДА



Проблема состоит в том, чтобы вычислить число литров, текущих по ломаной линии в минуту. Каждый входящий литр содержит два круга (кислород), но каждый отходящий содержит четыре круга, так, чтобы было несоответствие в два круга для каждого протекающего литра. Сколько литров должно течь, чтобы составить сумму (10 кругов) поступления через легкие в течение каждой минуты? $10 \text{ кругов} \text{ входящей крови} = (\text{ток} \times 4) - (\text{ток} \times 2) = (\text{ток} \times 2)$
 $\text{ток} = 10/2 = 5$

$$\text{МИНУТНЫЙ ОБЪЕМ СЕРАЦА} = \frac{\{O_2/\text{min}\}}{[O_2] - [O_1]} = \frac{10}{[4] - [2]} = 5 \text{ л/мин.}$$

Ткань получает питательные вещества только благодаря кровоснабжению. Во время нагрузки она потребляет больше питательных веществ и будет в состоянии выдержать увеличенную активность, только если получает больше крови. Разворот 43 иллюстрирует, как ткань регулирует свою перфузию (т.е. сумму крови, текущую через нее), чтобы удовлетворить свои метаболические потребности. Когда метаболизм увеличивается, накапливаются его продукты, мощные дилататоры микроциркуляторного русла. Результатом является расширение просвета местных капиллярных русел, так, чтобы ткань получила больше крови. Противоположное происходит в состоянии покоя. Эта схема будет работать, только если в артериях поддерживается довольно высокое давление; открытие или расширение кровеносных сосудов едва ли поможет, если нет исходного давления, способствующего кровотоку. Да и потом, кровоснабжение определенной ткани может увеличиться только путем заключения компромисса кровоснабжения с другими тканями, или путем увеличения минутного объема, или при выполнении обоих условий. Других альтернатив нет.

СРЕДНЕЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ = СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС × СОПРОТИВЛЕНИЕ

Как сердце "знает", что нужно ускориться или увеличить ударный объем? Как гладкая мускулатура в артериолах покоящейся ткани "знает", что надо сократиться и сжать сосуды так, чтобы кровь могла шунтироваться к более бедным кровью зонам, где это необходимо? Так или иначе, нервная система должна быть включена в этот процесс, но она-то как это "знает"? Недостающая часть этой задачи решается артериальным давлением. Помните, что

$$\text{средняя разность давлений} = \text{ток} \times \text{сопротивление}.$$

Примените это ко всему кровообращению (главная иллюстрация разворота). Поток является просто-напросто минутным объемом. Если мы пренебрегаем маленьким давлением крови до ее поступления в желудочки, мы можем приравнять перепад давлений (артерии – правое предсердие) к артериальному давлению. В этом случае устойчивость будет относиться к полному сопротивлению всего системного циркулирующего древа (от начала аорты до правого предсердия). Наконец, вспомните, что бутылочное горлышко или *сопротивление* в сосудистом древе находится в артериолах, так, чтобы приблизительная формула стала

$$\text{среднее артериальное давление} = \text{минутный объем сердца} \times \text{сопротивление артериол}$$

Несмотря на то, что это только приближение, это выражение является основным принципом наших интерпретаций.

Когда ткань становится активной, продукты обмена веществ накапливаются и локально расширяют просвет капилляров, уменьшая сопротивление. Глядя на нашу формулу, мы должны ожидать, что сниженное сопротивление вызовет уменьшение артериального давления. Этого не происходит (или, по крайней мере, понижение давления является незначительным), потому что организм имеет много механизмов поддержания относительно постоянного кровяного давления.

БАРОРЕЦЕПТОРЫ ПОДДЕРЖИВАЮТ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Основной контроль внезапных изменений кровяного давления представляет собой рефлекс, начинающиеся в специальных областях

(в так называемых *барорецепторах*) в стенках дуги аорты (снабжение большого круга кровообращения) и во *внутренних сонных артериях* (снабжение головного мозга). Рецепторы в этих областях чувствительны к растяжению. При нормальном давлении растянуты стенки и рецепторы активны, посылая импульсы через чувствительные нервы в центры головного мозга, которые ответственны за координирование информации и регуляцию сердечно-сосудистой системы. Эти сердечно-сосудистые центры, расположенные в продолговатом мозгу, управляют импульсами от пучка вегетативных нервных волокон к сердцу и кровеносным сосудам.

Когда артериальное давление понижается, артериальные стенки подвергаются меньшему растяжению и чувствительные нервы, прибывающие из каротидного синуса (синусного нерва) и из *дуги аорты* (нерва-депрессора), становятся менее активными и посылают меньше импульсов. После получения меньшего числа импульсов от барорецепторов (сигнализирующих о падении давления), сердечно-сосудистые центры отвечают возбуждением симпатических и ингибированием парасимпатических нервов. Это приводит к (1) увеличению частоты сердечных сокращений, (2) увеличению силы сокращения (ударного объема), так, чтобы функциональная активность сердца увеличилась, (3) общему сужению артериол (но не в головном мозгу, не в сердце, не в ишемизированных областях, где преобладают эффекты местных сосудорасширяющих факторов), а также (4) к увеличенному сужению вен. Все эти факторы способствуют компенсаторному подъему кровяного давления, возвращению его к нормальному. Факторы 1 и 2 действуют путем поднятия *минутного объема* (потока), фактор 3 повышает сопротивление, а фактор 4 поднимает *венозный приток* к сердцу, поскольку это перераспределяет кровь, смещая ее от венозного депо в артериальную сторону кровообращения. Когда давление повышается, происходит обратное (см. разворот).

Сердечно-сосудистые центры получают подробную информацию о стороне кровообращения с высоким давлением (об артериальной). Исследование структуры нервного импульса в синусах и нервах-депрессорах показывает, что барорецепторы не только отвечают на фактическое давление в каротидном синусе и дуге аорты, но также и на уровень изменения этого давления. Оказывается, сигналы (структуры нервных импульсов), посланные в сердечно-сосудистые центры, содержат информацию о среднем давлении, крутизне повышения сфигмограммы и частоте сердечных сокращений. Кроме того, сердечно-сосудистые центры получают информацию относительно стороны низкого давления кровообращения. Барорецепторы, подобные артериальным рецепторам, также найдены в предсердиях и легочных артериях, но их значение в быстрой регуляции кровяного давления не ясно. (Они оказываются вовлеченными в более медленную, долгосрочную регуляцию объема крови и давления – см. разворот 47).

Сердечно-сосудистые центры также находятся под влиянием *высших мозговых центров*. Гипоталамус посылает импульсы, связанные с сосудистыми реакциями на терморегуляцию, самозащиту и ярость. Примеры влияния от коры головного мозга проявляются в сосудистых реакциях обморока при виде крови и покраснения от смущения.

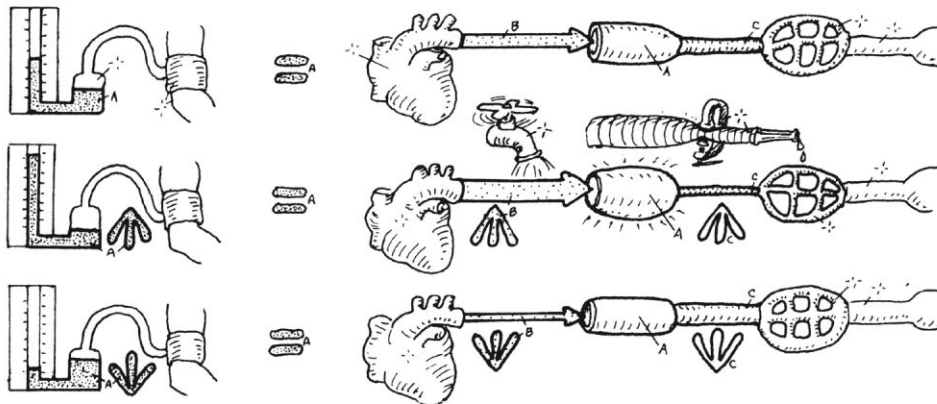
ЗАДАНИЯ: А должно быть красным, Н и Г – темными.

1. Начните с верхнего блока, полностью закрашивая каждый пример и до тех пор не переходя к следующему ряду иллюстраций.
2. Раскрасьте большую иллюстрацию начиная с: (1) – дуга аорты, сверху над сердцем. Обратите внимание: симпатиче-

ские нервы (Г) представлены точечными линиями, которые говорят об их активности. Хотя парасимпатические нервы (Н) тоже активны, они показаны ломаной линией, поскольку они оказывают на сердце ингибирующее действие.

3. Раскрасьте внизу диаграмму, подводящую итоги.

СРЕДНЕЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ = **СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС** \times **СОПРОТИВЛЕНИЕ**

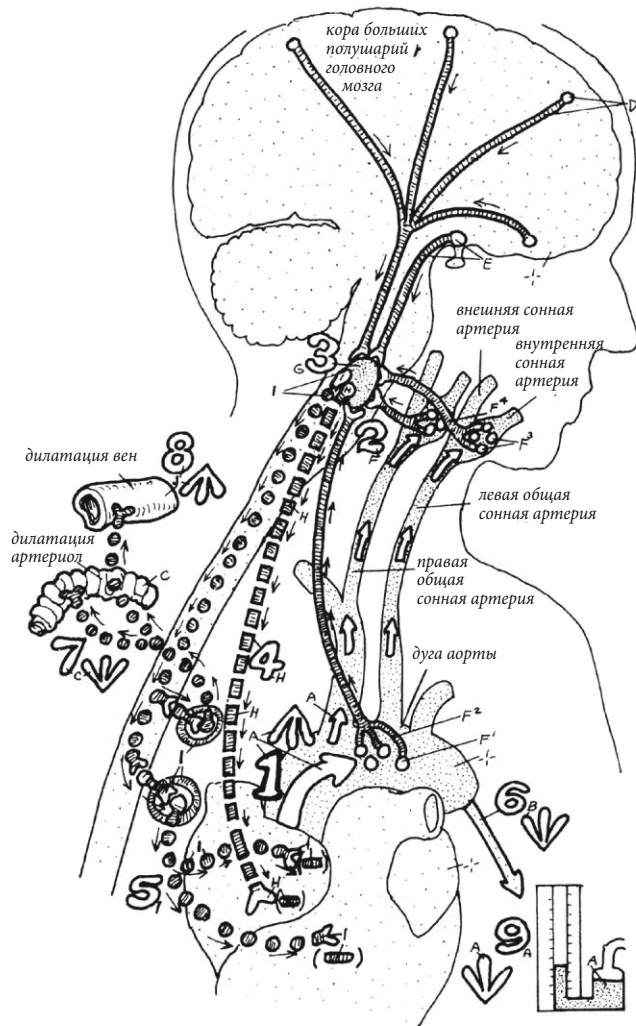


В кровообращении общий поток приравнивается к сердечному выбросу, движущая сила потока приравнивается к артериальному давлению, а под сопротивлением понимается тонус артериол. Артериальное давление равно произведению сердечного выброса на тонус артериол. Легко убедиться, что повышение сердечного выброса или тонуса артериол приводит к повышению артериального давления. Представьте, что вы сжимаете кончик поливочного шланга. Крутя вентиля, вы увеличиваете напор воды, которая накапливается внутри зажатого шланга, повышая давление внутри него и силу струи. Чем сильнее сжимаете, тем больше давление. И наоборот – при снижении сердечного выброса или тонуса артериол давление понижается.

ВЫСШИЕ МОЗГОВЫЕ ЦЕНТРЫ

ЦЕНТР ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ ГИПОТАЛАМУСА

При повышении артериального давления: (1) стенки артерий растягиваются и активизируются чувствительные нервы, отходящие от каротидного синуса (синусный нерв) и дуги аорты (депрессорный нерв), начиная посылать больше импульсов (2) в ответ на повышенное количество импульсов от барорецепторов (означающее повышенное давление), сердечно-сосудистые центры (3) возбуждают парасимпатические (4) и тормозят симпатические (5) нервы. Это приводит к понижению (6) сердечного выброса (посредством замедления работы сердца и снижению ударного объема), общему снижению тонуса артериол (7) и снижению венозного тонуса (8). Все указанные факторы вносят свою лепту в компенсаторное возвращение кровяного давления к норме.



1. ПОВЫШЕНИЕ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ
2. БАРОРЕЦЕПТОРЫ:
 - ДУГА АОРТЫ
 - НЕРВ-ДЕПРЕССОР
 - КАРОТИДНЫЙ СИНУС
 - СИНУСНЫЙ НЕРВ
3. ПРОДОЛГОВАТЫЙ МОЗГ
 - СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ ЦЕНТР
4. ПАРАСИМПАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА (БРАУЖДАЮЩИЙ НЕРВ)
5. СИМПАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА
6. МИНУТНЫЙ ОБЪЕМ СЕРДЦА
7. ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ
8. ВЕНОЗНОЕ ДЕПО
9. ПАДЕНИЕ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ



Данное схематическое изображение барорефлекса (см. выше) подчеркивает лежащую в его основе отрицательную обратную связь. Начиная с левой стороны, пройдите два замкнутых цикла, компенсирующих нарушения (в данном случае – повышение) кровяного давления.

Реакция на внезапную потерю крови и реакция на резкое ее перераспределение, происходящее при внезапном подъеме из лежачего положения, предоставляют нам два отличных примера быстрой саморегуляции в сердечно-сосудистой системе.

КРОВОТЕЧЕНИЯ

При значительной кровопотере снижается кровяное давление и активируется барорефлекс. Потеря крови может произойти как в артериях, так и в венах. Когда кровь вытекает из артерий быстрее, чем ее успевает восполнять сердце, среднее артериальное давление падает. Когда кровь резко уходит из вен – быстрее притока крови из капилляров, – падает давление в венах. Падение венозного давления приводит к снижению объема крови, возвращающейся к сердцу по венам, что уменьшает сердечный выброс, который, в свою очередь, уменьшает среднее давление в артериях. При обоих видах кровопотери среднее артериальное давление снизится, если что-то не выступит противовесом. Падение артериального давления быстро компенсируется механизмами, описываемыми на развороте 45. Происходит следующая цепочка реакций, хорошо знакомая читателю: *пониженное артериальное давление → уменьшенное растяжение барорецепторов в дуге аорты и каротидном синусе → снижение частоты нервных импульсов, передаваемых по чувствительным нервным волокнам в сердечно-сосудистые центры, расположенные в продолговатом мозгу → торможение парасимпатических и активация симпатических нервов.*

Парасимпатические нервные импульсы замедляют работу сердца; их торможение ускоряет ее. Активация симпатических нервов также ускоряет работу сердца, заставляя его биться сильнее. К тому же симпатические нервы вызывают сильное сужение артериол (повышающее их сопротивление) и вен (понижающее объем сосудистого дерева). Все упомянутые реакции происходят в ближайшие секунды после потери крови, и все они направлены на возврат артериального давления к норме.

Тканевая жидкость становится плазмой крови. Сужение вен уменьшает общий объем сосудов, а следовательно, для наполнения системы требуется меньше крови. Кроме того, сужающиеся вены выдавливают кровь в артерии, повышая артериальное давление. Сужение артериол повышает периферическое сопротивление и соответственно, кровяное давление. Оно также снижает приток крови в капиллярные русла, из-за чего падает давление в капиллярах. Равновесие жидкости вне и внутри капилляров (см. разворот 40) нарушается, и тканевая жидкость просачивается в капилляры. Через несколько минут объем переданной жидкости становится достаточен; он помогает восполнить потери крови. Разумеется, тканевая жидкость – не кровь; она не содержит белков плазмы или кровяных клеток, а только их разбавляет.

При массивной кровопотере возникает длительная вазоконстрикция. Состояние угрожающее. Сужение кровеносных сосудов наиболее ярко выражено в таких органах, как кожа, печень и почки, но практически отсутствует в мозге, сердце и легких. Кровоснабжение органов, постоянное и полноценное функционирование которых жизненно важно для организма, поддерживается на высоком уровне. Чрезмерно долгая вазоконстрикция либо дальнейшая потеря крови могут привести к катастрофе, название которой – сосудистый шок. Когда какой-нибудь орган снабжается кислородом хуже требуемого, вырабатываются метаболиты, при накоплении затрудняющие работу органа. Возможно повреждение тканей; также вырабатываются вазодилататоры – вещества, расширяющие сосуды, – и проницаемость капиллярных стенок может повыситься,

что позволит белку проникнуть в межклеточные пространства тканей. Вазодилататоры расширяют сосудистое дерево, наполняя кровью вены и ткани, что понижает венозный возврат, сердечный выброс и артериальное давление. Отток белков плазмы в тканевые пространства опять же нарушает равновесие жидкости вне и внутри капилляров, но теперь – в направлении от капилляров к тканям. Таким образом, сосудистое дерево теряет жидкость, кровь густеет и может совсем прекратить течение в результате внутрисосудистого тромбоза.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ТЕЛА

Вертикальное положение должно вызывать застой крови в венах и отеки.

Простой подъем из лежачего положения по воздействию на организм отчасти подобен кровопотере! Когда мы стоим, вес нашей крови становится важен; крови в капиллярах, скажем, ступни понадобится выдерживать вес столба жидкости, содержащейся во всех венах от подошвы до сердца. Давление на частицу жидкости у подошвы достигнет уровня, который она бы испытывала на дне бака с водой, наполненного до сходной высоты (метр и более). Важно осознать, что напрямую на ток крови в закрытой системе кровообращения это не влияет. Повышение давления на частицу, толкающее ее вверх, где давление меньше, всего лишь уравнивается высотой столба жидкости. Таким образом, работу сил, задействованных в передвижении крови по телу лежачего, ничто не нарушает. Однако повышение давления вследствие гравитации не проходит без последствий, так как оно перераспределяет кровь следующим образом. (1) Вены более растяжимы, нежели артерии. Как показано на рисунке, повышенное давление расширяет венозную систему, и кровь скапливается в системных венах. (При стоянии неподвижно в нижних конечностях может скопиться до 600 миллилитров крови.) (2) Высокое гидростатическое давление в капиллярах выталкивает жидкость из них в межклеточные пространства тканей.

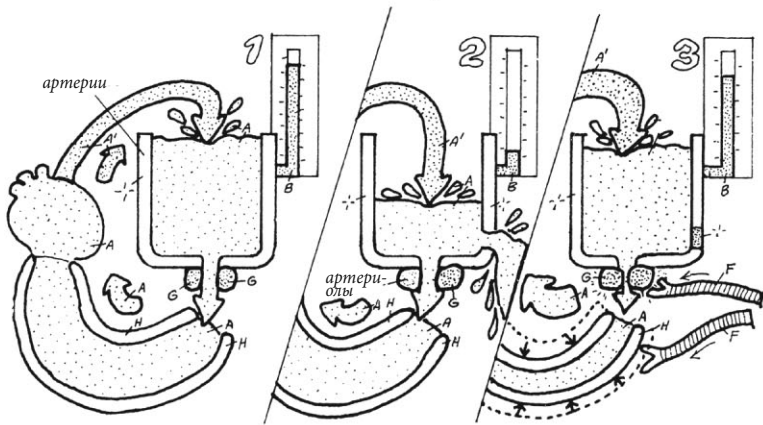
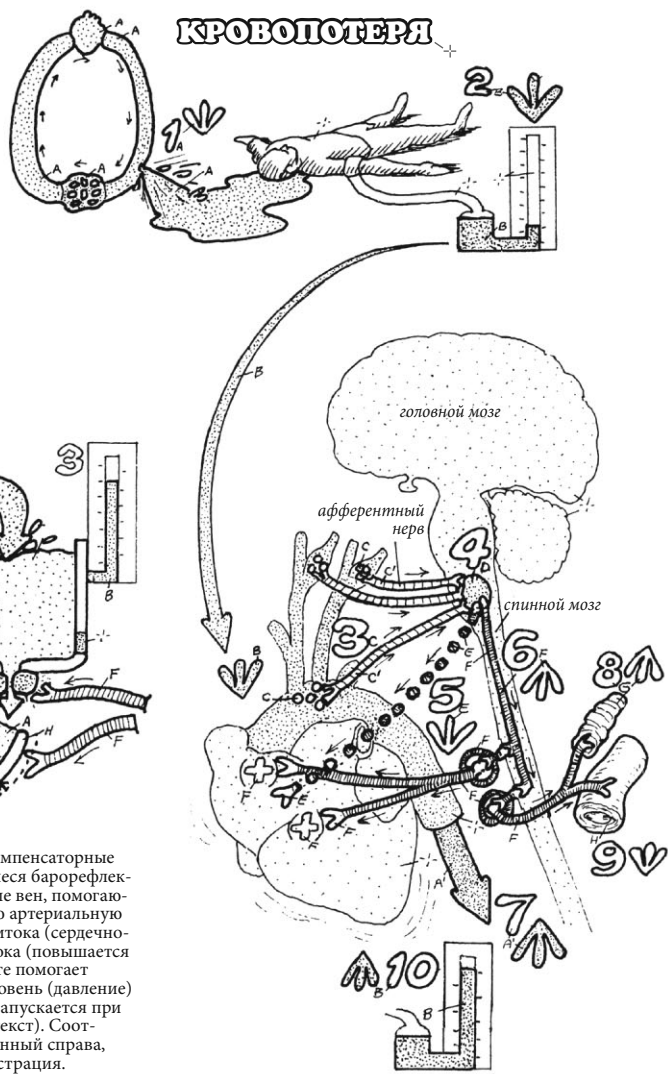
Из-за накопления крови в венах резкое вставание схоже по действию с кровопотерей; кровь вставшего изливается в его же сосудистую систему. Срабатывает тот же компенсаторный механизм (активизация симпатических и торможение парасимпатических нервов). Тут, однако, в противоположность кровопотере, капилляры отдадут жидкость тканям. Накоплению крови в венах и отекам возможно противодействовать движениями тела (разворот 42). Сокращающиеся мышцы сжимают вены и лимфатические сосуды, помогая опустошать их и временно понижать давление в расположенных рядом венах. Клапаны закрываются, предотвращая обратный отток и принимая на себя вес столба жидкости над ними, пока вену вновь не наполнит кровь из капилляров. Это позволяет на время понизить гидростатическое давление в капиллярах и бросить ресурсы на устранение отека.

Ортостатическая (постуральная) гипотензия. Некоторым людям сложно встать после продолжительного лежания. У них кружится голова, мутнеет перед глазами, в ушах звенит – все признаки недостаточного кровоснабжения мозга, происходящего из-за падения кровяного давления, которое следует за резким вставанием. В более тяжелых случаях могут падать в обморок (что, в общем-то, хорошо, так как лежачее положение восстанавливается, и нагрузка на организм пропадает). Схожая реакция может наблюдаться даже у здоровых людей, особенно когда кровеносные сосуды в коже и мышцах расширены из-за жары или физической деятельности. В таких случаях механизмы саморегуляции могут не сработать, потому как огромные запросы механизмов обмена веществ и терморегуляции обеспечиваются в первую очередь.

ЗАДАНИЯ: А должно быть красным, G и H – темными.

1. Начните сверху, справа, а также с системного ответа на геморрагию, что чуть ниже. Затем идите влево.
2. Ниже – четыре примера, закрасьте их, двигаясь слева направо.

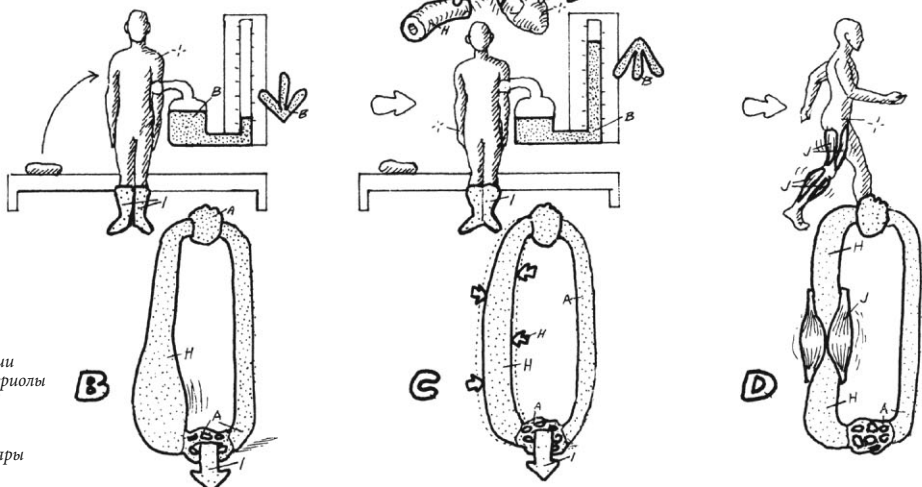
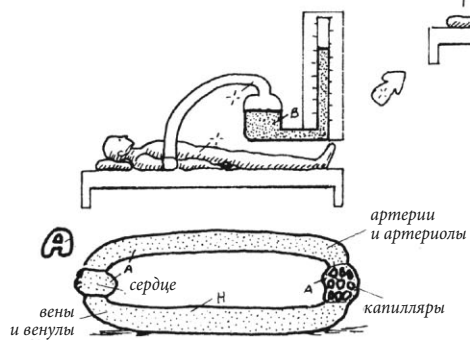
1. КРОВЬ В СОСУДАХ, ∇
2. КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ, ∇
3. БАРОРЕЦЕПТОРЫ Δ & ∇
4. СОСУДОДАВИГАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР, Δ
5. ПАРАСИМПАТИКА ∇
6. СИМПАТИКА Δ
7. МИНУТНЫЙ ОБЪЕМ СЕРДЦА, Δ
8. ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ, Δ
9. ВЕНОЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ, ∇
10. КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ, Δ



Среднее артериальное давление определяется балансом между кровью, поступающей в артерии (сердечный выброс) и вытекающей из них (через артериолы). Падение давления при кровопотере показано на примере. Кадр 1 показывает нормальный баланс притока и оттока артериальной крови. Артерия изображена емкостью, высота жидкости в которой обозначает артериальное давление. Если артерия теряет кровь (кадр 2), равновесие нарушается, жидкость (кровь) вытекает из емкости (артерий) быстрее, чем поступает, и ее

уровень (давление) падает. Компенсаторные реакции (кадр 3), запускающиеся барорефлексами, включают в себя сужение вен, помогающее восстановить потерянную артериальную кровь, а также увеличение притока (сердечного выброса) и понижение оттока (повышается тонус артериол). Все это вместе помогает восстановить нормальный уровень (давление) жидкости. Похожая цепочка запускается при венозном кровотоке (см. текст). Соответствующий рефлекс, показанный справа, описывает предыдущая иллюстрация.

**ПОЛОЖЕНИЕ ТЕЛА
ФИЛЬТРАЦИЯ
МЫШЦЫ НОГ,**



А. В лежачем положении гравитация практически не влияет на кровообращение. Б. В положении стоя вес крови становится важен. Из-за него увеличивается давление ниже уровня сердца, особенно в нижних частях тела. Повышенное давление перераспределяет жидкость следующим образом: (1) расширяя венозную систему, из-за чего кровь скапливается в системных венах; (2) выталкивая жидкость из капилляров в межклеточные пространства тканей. Из-за скопления крови в венах резкий подъем из лежачего положения похож на кровопотерю – кровь вставшего изливается

в его собственную кровеносную систему. В. Срабатывает уже знакомый нам компенсаторный механизм (активируются симпатические и тормозятся парасимпатические нервы). Тут, однако, в противоположность кровопотере, жидкость оттекает капилляры, ввиду высокого гидростатического давления в них. Конечности отекают. Г. Двигательная активность позволяет противодействовать накоплению крови в венах и отекам. При сокращении мышцы сжимают вены и лимфатические сосуды, помогая опустошать их и временно понижать давление в близлежащих венах.

Регуляция кровяного давления его рецепторами, описанная на развороте 45, крайне эффективна и стремительна. Она, правда, долго не сохраняется, и если нарушение кровяного давления продолжается часами, то рецептор давления "приспосабливается" к новым условиям и становится менее восприимчив. К счастью, существуют разные механизмы, подразделяющиеся на быстрые, промежуточные и долгосрочные, которые помогают удержать уровень кровяного давления. Быстрые регуляторные механизмы срабатывают в течение секунд; рефлексы рецепторов артериального давления – наиболее значимый пример.

СРЕДНЕСРОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Эти регуляторы задействуются в течение минут после внезапного скачка давления, но могут заработать в полную силу только спустя часы. Сюда мы относим три механизма: (1) перемещение жидкости через стенки капилляров (транскапиллярный обмен), (2) релаксацию напряжения сосудистых стенок и (3) ренин-ангиотензиновая система.

Скачки **транскапиллярного объема** (разворот 40) происходят при повышении давления крови, содержащейся в капиллярах. Если капиллярное давление высокое, жидкость покидает сосудистое русло, что обычно понижает кровяное давление. Если давление низкое, происходит обратное. Так из внеклеточной жидкости внутри тканевых пространств создается запас жидкости для кровеносной системы.

Стресс-релаксация сосудов относится к характерной особенности кровеносных сосудов, наиболее выраженной у вен. Когда повышенное давление растягивает эти сосуды, они очень медленно расширяются, вместе с чем уменьшается и давление. И, наоборот, при снижении внутреннего объема сосуды сужаются. В конечном итоге давление возвращается к норме спустя некоторое время (от 10 минут до часа) после изменения внутреннего объема сосудов.

Ренин-ангиотензиновая система (разворот 70) задействуется при уменьшении объема крови, протекающего через почки, которое происходит при резком падении артериального давления. В качестве ответной реакции почки начинают выделять гормон ренин. Он расщепляет белок плазмы, называемый ангиотензиноген (вырабатываемый печенью), в результате чего получается небольшой пептид под названием ангиотензин I. Фермент, что содержится в плазме, превращает его в еще более мелкий пептид, ангиотензин II, который порождает совсем крошечный, ангиотензин III. Ангиотензины II и III вызывают сильное сужение артериол, повышая сопротивление сосудов. Также они, хоть и менее сильно, сужают вены, снижая внутренний объем кровеносной системы. И то, и другое повышает артериальное давление. Ренин-ангиотензиновая система начинает работать где-то спустя 20 минут, и ее эффект может сохраняться долгое время. Помимо того, ангиотензины II и III *увеличивают жажду и уровень альдостерона* (см. ниже), *вырабатываемого корой надпочечников*.

ДОЛГОСРОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Происходит в почках, регулирующих объем жидкости в организме. Этот объем является результатом баланса между поступлениями жидкости и ее выделением. При повышении артериального давления почки выделяют больше мочи, снижая объем жидкости в теле (включая плазму и тканевую жидкость). Уменьшение объема плазмы снижает количество крови, возвращающейся в сердце по венам, а, следовательно, и сердечный выброс, что возвращает повышенное артериальное давление к норме. Понижение кровяного давления вызывает противоположную реакцию: мочи выделяется меньше. Медиаторами этих долгосрочных реакций на нарушения выступают два гормона: альдостерон и антидиуретический гормон (вазопрессин).

Альдостерон (развороты 69; 70) выделяет кора надпочечников, активированная ангиотензинами II и III. Он действует на почечные канальцы, задерживая в них натрий, который в противном случае выделился бы из них с мочой. В канальцах вода следует за натрием, поддерживая осмотическое равновесие. В итоге почки удерживают воду – то есть объем жидкости в теле (и крови) повышается. Снижение артериального давления → выделение ренина → образование ангиотензинов II и III → секреция альдостерона → задержка натрия почками → задержка воды → повышение объема крови → компенсация потерь кровяного давления.

Антидиуретический гормон (АДГ) вырабатывается гипоталамусом (развороты 66; 69). Через нервные волокна он попадает на "склады" гипофиза, откуда может быть высвобожден в кровь. Данный гормон воздействует на почки (независимо от альдостерона), заставляя их удерживать воду. Когда объем крови существенно выше обычного, повышенный в итоге венозный возврат приводит к растяжению предсердия. На него реагируют рецепторы растяжения, встроенные в стенки предсердия, и посылают гипоталамусу импульсы, тормозящие создание и выделение АДГ. Чем меньше количество гормона, тем больше выделяется мочи (меньше удерживается воды). Уменьшается объем жидкости в теле, что помогает компенсировать первоначальное повышение объема крови. Напротив, меньшее растяжение стенок предсердия снимет тормозящее воздействие рецепторов растяжения и повысит количество выделяемого АДГ. Так как объем крови тесно связан с ее давлением, изменение объема зачастую регулирует и давление крови. АДГ также называют "вазопрессин", потому что в больших количествах он вызывает сильную вазоконстрикцию.

Предсердный натрийуретический пептид (ANP) — недавно открытый гормон, участвующий в регуляции объема крови и выделяемый предсердием. При увеличении объема внеклеточной жидкости его количество в плазме растет, приводя к повышенному выделению Na⁺ почками. Он также подавляет выделение ренина и АДГ, уменьшая чувствительность коры надпочечников к стимулам, увеличивающим выработку альдостерона. Все это способствует выделению воды, помогая компенсировать первоначальное нарушение (повышенный объем внеклеточной жидкости). Сила воздействия гормона пока недостаточно изучена.

Гипертония: невозможность физиологического снижения давления. Гипертонией (гипертензией) называют хроническое повышение кровяного давления, при котором в состоянии покоя систолическое давление превышает 140, либо диастолическое давление превышает 90 мм рт. ст. Кровяное давление регулируется, но на неестественно высоком уровне. Вред гипертонии следует из повышенной нагрузки, которую приходится преодолевать сердцу, чтобы качать кровь, и ущерба кровеносным сосудам (а также их содержанию), испытывающим высокие давление и напряжение сдвига. Чтобы справиться с повышенной нагрузкой, сердечные стенки растягиваются и уплотняются (гипертрофируются), что еще более осложняет коронарное кровообращение и может привести к сердечному приступу, когда сердце не успевает за потребностью в кислороде. Ущерб содержимому кровеносных сосудов может оказаться катастрофическим, если высокое пульсовое давление разорвет атеросклеротические бляшки (обычно встречающиеся в артериях), выбросив их содержимое в кровь, что приведет к образованию тромбов и закупорке кровотока. Закупорка сосудов сердца может привести к инфаркту; закупорка мозговых артерий – к инсульту. По оценкам, гипертонией болыи 20% жителей США. В большинстве случаев (90%) ее причины неизвестны.

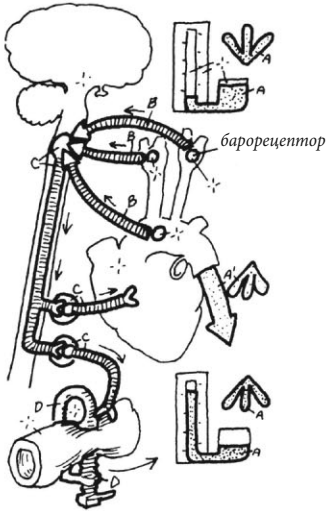
ЗАДАНИЯ: А должно быть красным, Е – фиолетовым, G – синим.

1. Начав с колонки краткосрочной регуляции, раскрасьте ее сверху вниз. Для последовательности, все примеры на данной странице (исключая последний) иллюстрируют реакцию на понижение кровяного давления. Правый нижний рисунок (натрийуретический гормон) показывает реакцию на его повышение.
2. Раскрасьте промежуточные регуляторы. В самом низу колонки показано выделение альдостерона (K) корой надпочечников.

Не забудьте раскрасить стрелку, так как она ведет к месту действия в третьей колонке. Раскрасьте заголовок, альдостерон (K), а затем снова поднимитесь кверху колонки и раскрасьте ее сверху донизу.

3. У долгосрочных регуляторов (реакция 1) рецепторы предсердия реагируют на понижение кровяного давления, отключая афферентные нервы, которые подавляют клетки гипоталамуса, выделяющие нейрогормоны (т.е. клетки могут работать нормально).

КРАТКОСРОЧНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ



КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ А
КРОВОТОК ВЕГЕТАТИВНЫЙ Б
НЕРВ С
ВАЗОКОНСТРИКЦИЯ Д

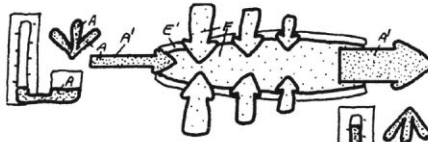
Краткосрочные изменения кровяного давления сдерживают рефлексы артериальных рецепторов давления (барорецепторов). Они срабатывают в течение нескольких секунд, но долго не длятся, и от них мало пользы в случае хронических изменений.

Промежуточные регуляторные механизмы задействуются в первые минуты, но полную силу обретают лишь спустя часы. К ним относятся: (1) перераспределение объема жидкости сквозь стенки капилляров в ответ на изменение давления крови в них; (2) релаксация напряжения сосудистых стенок, то есть медленное сужение (или расширение) кровеносных сосудов в ответ на пониженное (повышенное) растяжение; и (3) выделение ренина в ответ на уменьшенный приток крови к почкам. Ренин производит превращение неактивного белка плазмы ангиотензина в активные ангиотензины, которые вызывают сильное сужение кровеносных сосудов, повышают их сопротивление и давление крови.

Долгосрочную регуляцию берут на себя почки, управляющие объемом тканевой жидкости, нарушая равновесие между ее поглощением и выделением. При подъеме артериального давления почки выделяют больше мочи, снижая общий объем жидкости в теле, возврат крови в сердце из вен, а также сердечный выброс, чтобы уменьшить кровяное давление. Снижение кровяного давления приводит к обратному. Посредниками этих реакций выступают (1) АДГ (выделяющийся задней долей гипофиза в ответ на меньшее количество нервных импульсов, поступающих от рецепторов растяжения в стенках предсердия), который снижает отдачу воды почками, и (2) альдостерон (выделяющийся корой надпочечников как ответ на ангиотензины), который способствует удержанию Na^+ и воды почками. (3) Кроме того, здесь играет роль и недавняя находка, выделяющаяся предсердием в ответ на повышение объема, – натрийуретический гормон, который увеличивает выведение Na^+ (а заодно воды) и подавляет образование ренина, АДГ и альдостерона. При снижении давления и объема темпы его производства замедляются, что уменьшает и его мочегонное воздействие на почки.

СРЕДНЕСРОЧНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ

1. ТРАНСКАПИЛЯРНЫЙ ОБМЕН



КАПИЛЯР
ТКАНЕВАЯ ЖИДКОСТЬ

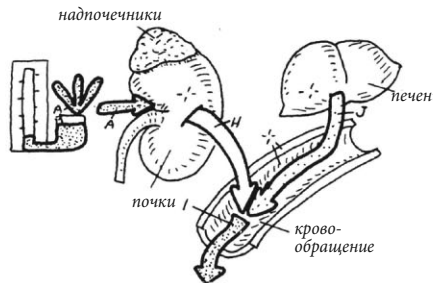
2. СТРЕСС-РЕЛАКСАЦИЯ СОСУДОВ



ВЕНОЗНАЯ СИСТЕМА

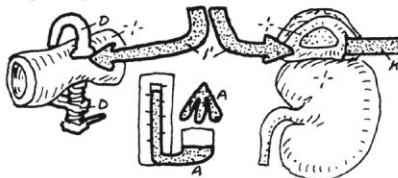
3. РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА

АНГИОТЕНЗИНОГЕН



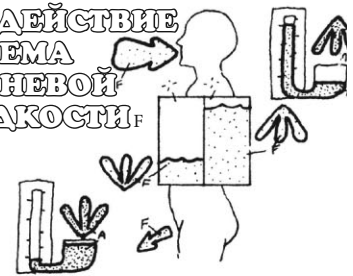
АНГИОТЕНЗИН I

АНГИОТЕНЗИН II, III



ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ

ВОЗАДЕЙСТВИЕ ОБЪЕМА ТКАНЕВОЙ ЖИДКОСТИ



ЖАЖДА



ГИПОТАЛАМУС



ПРЕДСЕРДНЫЙ РЕЦЕПТОР



АЛЬДОСТЕРОН

Na^+
 H_2O



ПРЕДСЕРДНЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ

АНГ (НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН)

РЕНИН
АДГ
АЛЬДОСТЕРОН



Мы живем на дне огромного воздушного моря, состоящего в основном из азота и кислорода. Благодаря воздушной, а не водной среде обитания, мы получаем в пятьдесят раз больше кислорода. Дыхание открывает жидкостям нашего тела доступ к этому богатому хранилищу, давая им обмениваться с воздухом и кислородом (O_2), и углекислым газом (CO_2). В организме отсутствуют места длительного хранения кислорода; в них нет надобности, пока обмена между жидкостью в теле и воздухом ничто не препятствует.

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ МНОГОКРАТНО ВЕТВЯТСЯ

Альвеолы – это терминальные отделы чрезвычайно извилистых путей. Эффективное взаимодействие тканевой жидкости с воздухом обеспечивают дыхательные пути, начинающиеся в носовой и ротовой полостях и заканчивающиеся системой множества микроскопических мешочков, альвеол, расположенных в толще легких. При вдохе воздух втягивается из атмосферы через носовые отверстия (или рот), проходит *глотку*, а после нее – *трахею*. По пути он согревается и насыщается водяными парами. Пройдя трахею, он последовательно попадает в *бронхи*, *бронхиолы* и *альвеолярные ходы*, после чего, наконец, достигает микроскопических альвеол, где происходит обмен кислородом и углекислым газом. Проследив за одной-единственной молекулой O_2 на ее извилистом пути, мы обнаружим около 23 ветвлений, по мере того как дыхательные пути разделяются на все более мелкие ответвления. При выдохе молекулы проделывают тот же путь, только в обратном направлении.

Реснички и слизь служат фильтрами. Самые широкие трубки (трахея и бронхи) содержат жесткие хрящи вместе с некоторым количеством гладких мышц. Они устланы слоем эпителиальных клеток (не показан на противоположном развороте), на поверхности которых часто можно найти отростки, подобные крошечным волоскам, реснички. Эти клетки покрыты слоем *слизи*, плавающей поверх тонкого слоя изотонической жидкости. Слизь непрерывно перемещается вверх, как на эскалаторе, где вместо ступенек – слаженно работающие реснички. Этот процесс позволяет успешно фильтровать пыль, оседающую на стенках, когда воздух проносится по дыхательным путям в любую сторону. Как только слизь достигает самого верха – глотки, мы непроизвольно сглатываем ее.

Фильтрующая система не справляется со своими обязанностями, если реснички парализованы табачным дымом. Также она не работает при смертельной болезни, передающейся по наследству, *муковисцидозе*, когда в соответствующих клетках человека с рождения нет цАМФ-зависимых хлорных каналов. Без них образование тонкого слоя изотонической физиологической жидкости между слизью и ресничками сильно затруднено. Слизь становится толще, и реснички, увязшие в ней, не могут двигаться. Это приводит к постоянным легочным заболеваниям и все большим повреждениям легких. Муковисцидоз – одна из наиболее распространенных наследственных болезней у европеоидов, встречающаяся примерно у одного из 2000 новорожденных.

Более мелкие ветви дыхательных путей (бронхиолы) также содержат гладкую мускулатуру, но хрящей, ресничек или слизистых желез в них

отсутствуют. Удалением частиц, оседающих в бронхах и альвеолах, занимаются подвижные альвеолярные макрофаги.

Общая поверхность альвеол огромна. Благодаря крайне разветвленной структуре дыхательных путей, число альвеол в каждом легком человека огромно – приблизительно 300 миллионов. Диаметр каждого мешочка – около всего лишь 0,3 миллиметров (у взрослого человека), но если сложить площадь всех альвеол, то выйдет примерно 85 квадратных метров, доступных для обмена газами с кровью (почти половина теннисного корта!). Тем не менее, их объем, несмотря на огромную площадь, достигает самое большее – пяти-шести литров, прекрасно уместяющихся в грудной клетке. Однако и у этой системы есть недостатки. Крошечные альвеолы расположены в терминальных отделах сложной, разветвленной сети все более узких трубок. Воздуху некуда деться, и он бы застаивался в них, если бы мы периодически не проветривали альвеолы дыханием.

Увеличенное изображение альвеолы на развороте показывает одну из терминалей, где происходит *газообмен* между тканевой жидкостью и воздухом. Альвеолярные стенки, как и кровеносные капилляры, состоят из очень тонких клеток. Несмотря на то, что O_2 и CO_2 приходится преодолевать два клеточных слоя между альвеолами и капиллярами, общая толщина их очень мала; соответственно диффузия происходит быстро. Эффективному газообмену помогает и большое количество легочных капилляров, составляющих одну из наиболее плотных сетей кровеносной системы.

ДАВЛЕНИЕ В ЛЕГОЧНОМ КРУГЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ НИЗКОЕ

Низкое давление защищает от мощнейших толчков правого желудочка сердца и предотвращает отек легкого. Малый круг кровообращения, по которому кровь идет из правого желудочка сердца к альвеолярным терминалям, не лишен особенностей, по-видимому, приспособленных для выполнения специфических функций. Наиболее характерно низкое давление крови: среднее давление в легочной артерии составляет около 15 мм рт.ст., что чуть больше одной седьмой от 100 мм рт.ст. давления в аорте. Из-за этого силы, проталкивающие кровь по малому кругу, относительно малы, и так как кровотоки в малом и большом кругах кровообращения равнозначны, то и сопротивление сосудов малого круга должно быть невысоким. Пониженное давление и сопротивление в малом круге, необходимые для поддержания кровотока, снижают нагрузку на правый желудочек. Помимо того, низкое давление в его капиллярах, выдавливающее жидкость в альвеолярные пространства, уступает онкотическому давлению белков плазмы (разворот 40), притягивающему жидкость из альвеол, так что здоровое легкое жидкостью не наполняется. Далее кровеносные сосуды в легких своеобразно реагируют на низкое содержание O_2 в плазме крови. В отличие от расширяющихся артериол большого круга кровообращения, артериолы в легких сужаются. Это позволяет отводить кровь от недостаточно вентилируемых областей легкого, которые не могут служить эффективными источниками O_2 .

ЗАДАНИЯ: А должно быть красным, В – синим, N – фиолетовым, а L – светлым.

1. Начните с большого изображения. Край правого легкого раскрасьте серым, как и все левое легкое. Из остальной части правого легкого раскрасьте только бронхи (I).
2. Раскрасьте увеличенный вид слева внизу, показывающий связь системы кровообращения с альвеолами.
3. Раскрасьте увеличенный вид (справа внизу) газообмена между альвеолой и капилляром легкого.
4. Раскрасьте схему внешнего и внутреннего дыхания (слева от самого крупного изображения).

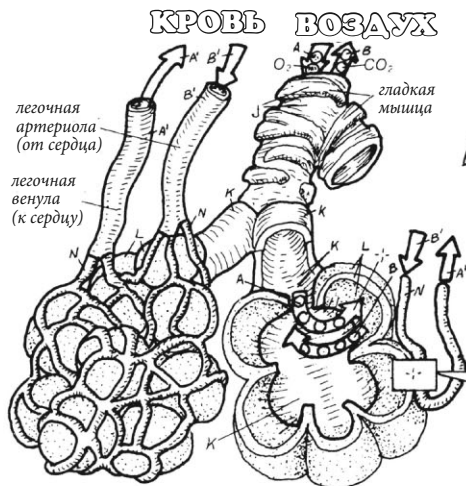
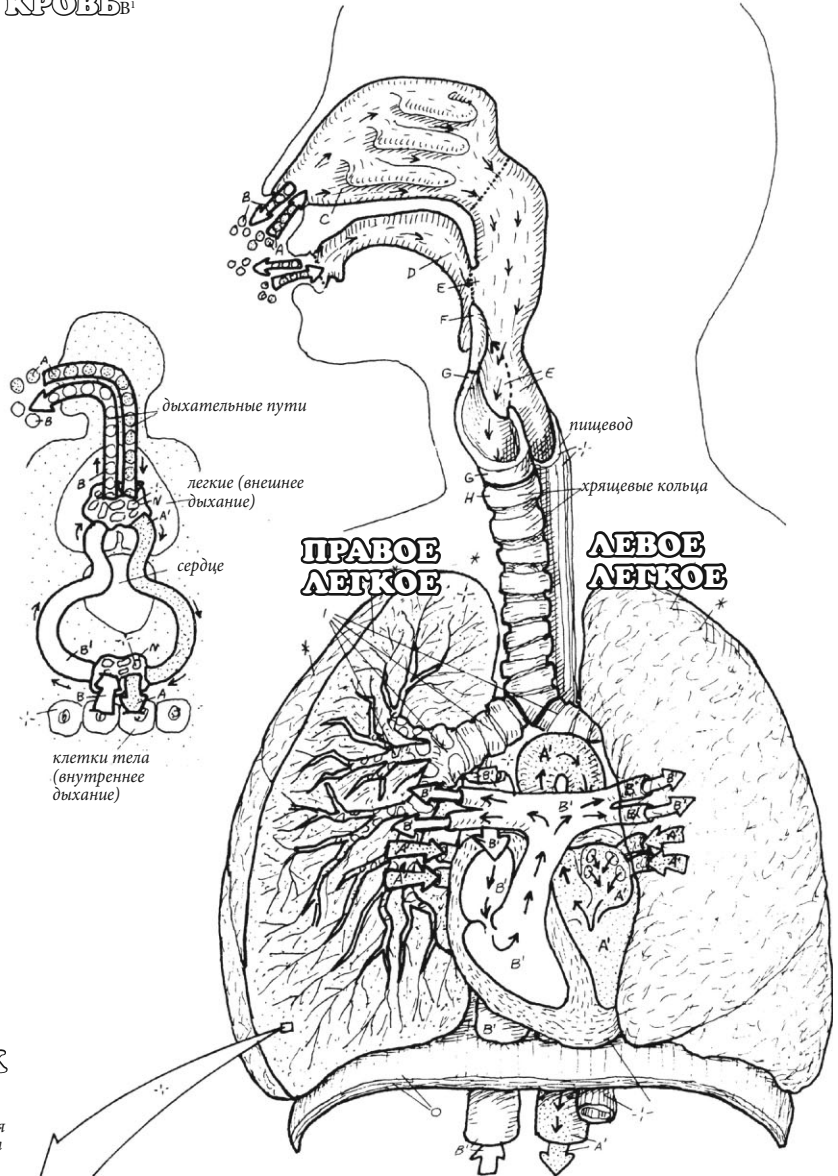
КИСЛОРОДА^A ОБОГАЩЕННАЯ КИСЛОРОДОМ КРОВЬ^{A'}
СО₂^B БЕДНАЯ КИСЛОРОДОМ КРОВЬ^{B'}

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ

- НОСОВАЯ ПОЛОСТЬ^C
- РОТОВАЯ ПОЛОСТЬ^D
- ГЛОТКА^E
- НАДГОРТАННИК^F
- ГОРТАНЬ^G
- ТРАХЕЯ^H
- БРОНХИ
- БРОНХИОЛЫ
- АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ
- МЕШОЧЕК^I
- АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ХОД^K
- АЛЬВЕОЛА
- ЭПИТЕЛИЙ^M

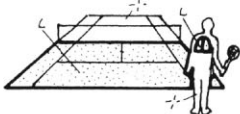
ЛЕГОЧНЫЙ КАПИЛЯР
ДИАФРАГМА

При вдохе воздух втягивается из атмосферы через носовые (или ротовые) отверстия, проходит глотку, а за ней – трахею, заодно согреваясь и насыщаясь водяными парами. Пройдя по трахее вниз, он последовательно попадает в бронхи, бронхиолы и альвеолярные ходы, после которых достигает своей конечной цели – микроскопических мешочков, альвеол, где происходит обмен кислородом и углекислым газом. Проследовав за молекулой кислорода, мы насчитаем на ее пути около 23 развилки, по мере прохождения ветвящихся дыхательных путей. При выдохе молекулы проделывают тот же путь, но в обратном направлении. Самые широкие трубки (трахея и бронхи) содержат жесткие хрящи, а также немного гладких мышц; более мелкие (бронхиолы) также содержат гладкую мускулатуру, но хрящи в них отсутствуют.

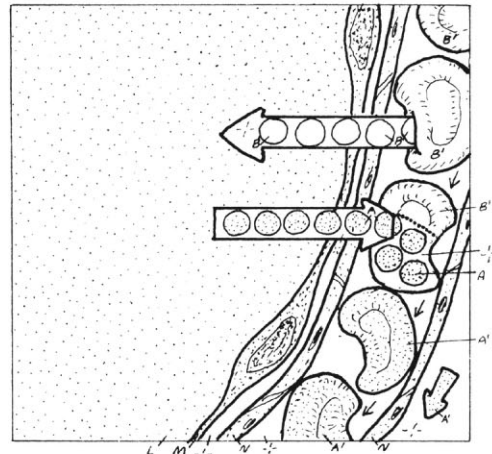


Ацинусы, нередко называемые альвеолярными мешочками (слева), – микроскопические грозди отдельных "ягод", зовущихся альвеолами. Каждую гроздь опутывает сеть кровеносных капилляров.

ГАЗООБМЕН



Большая разветвленность дыхательных путей формирует огромное число альвеол – приблизительно 300 миллионов. Общая площадь их поверхности составляет примерно 85 м², доступных для газообмена с кровью (почти половина теннисного корта!). Увеличенное изображение отдельной альвеолы (справа) показывает, что стенки, как и у капилляров, состоят из крайне тонких клеток. Хотя O₂ и CO₂ между альвеолой и капиллярами приходится преодолевать два клеточных слоя, их путь недолог, а диффузия протекает быстро.



Эффективный газообмен возможен, только если альвеолы периодически вентилируются свежим воздухом; это происходит каждый дыхательный цикл, в течение которого воздух закачивается в легкие и выкачивается из них. Сами по себе легкие ничего не делают. Они соприкасаются с грудной стенкой через тонкий слой плевральной жидкости, позволяющей им свободно скользить по стенкам. Легкие отделяются от нее – по той же причине, из-за которой две мокрые стеклянные пластинки скользят друг по другу, но разделить их трудно. Внутреннее давление плевральной жидкости (так и называемое – внутриплевральное) в конце дыхательного цикла, когда система находится в состоянии покоя примерно на 3 или 6 мм рт. ст. ниже атмосферного.

ДИАФРАГМА И ГРУДНОЕ ДЫХАНИЕ

При вдохе грудная клетка расширяется, а легкие раздуваются, всасывая воздух из дыхательных путей. Расширение обеспечивают в основном сокращения *диафрагмы*, куполообразной мышцы, которая уплощается, увеличивая высоту грудной полости. При нормальном дыхании амплитуда ее движений всего около 1 см, но при форсированном дыхании она может достигать 10 см. Сокращение *внешних межреберных мышц* также увеличивает объем грудной клетки, приподнимая ребра, благодаря чему увеличивается ее ширина.

Во время спокойного дыхания выдох происходит без участия мышц. Дыхательные мышцы расслаблены, а диафрагма принимает изначальную форму купола, сдавливая грудную клетку снизу, в то время как расслабленные межреберные мышцы дают ребрам опуститься под собственным весом. Как легкие, так и грудная клетка, эластичны, потому возвращаются в изначальное положение, выталкивая воздух из легких. При форсированном выдохе задействуются дополнительные дыхательные мышцы. Мускулатура брюшной стенки сжимается, толкая диафрагму вверх, тогда как сокращение *внутренних межреберных мышц*, направленных в сторону, обратную внешним, тянет грудную клетку вниз. Вместе они ускоряют движение воздуха из организма.

ДАВЛЕНИЕ ВО ВРЕМЯ ДЫХАНИЯ МЕНЯЕТСЯ

Если пронаблюдать за изменением внутриплеврального и альвеолярного давления в течение одного цикла спокойного дыхания, мы придем к результатам, показанным внизу страницы с иллюстрациями. В состоянии покоя давление тонкого слоя плевральной жидкости меньше атмосферного примерно на 3 мм ртутного столба (–3 мм рт. ст. относительно атмосферного, если принять последнее за 0); давление в легких – атмосферное (0 мм рт. ст.). Отрицательное внутриплевральное давление (–3 мм рт. ст.) отражает эластичность легких. Когда легкие пробуют оторваться от грудной стенки, в них не находится воздуха, чтобы заполнить образующуюся полость, и малейшее движение по направлению от стенки создает отрицательное давление ("притягивает вакуум"). "Присасывание", соответствующее –3 мм рт. ст., притягивает легкие к грудной стенке, полностью уравновешивая упругую силу, стремящуюся оторвать их.

(Если открыть сюда доступ воздуху, который увеличит внутриплевральное давление до уровня атмосферного, – т. е. проделать дыру в грудной клетке, – легкие оторвутся от нее и спадутся.) Альвеолярное давление в это время соответствует атмосферному, отражая то обстоятельство, что градиент давления между атмосферой и легкими отсутствует, а значит, нет и движения воздуха внутрь или наружу. Затем начинается вдох. Грудная клетка расширяется, и понижающееся внутриплевральное давление тянет за ней легкие. В результате давление внутри плевральной полости падает до 5 мм рт. ст. ниже атмосферного, а внутрилегочное – до 1 мм рт. ст. ниже атмосферного. Воздух засасывается по градиенту давления от атмосферного (0 мм рт. ст.) к легочному (–1 мм рт. ст.), пока градиент не сравняется на пике вдоха, после проникновения в легкие полулитра воздуха. Теперь начинается выдох: внешние силы сжимают легкие, повышая внутриплевральное давление и выталкивая воздух, пока упомянутые пол-литра воздуха не выйдут наружу. Система возвращается в изначальное состояние.

Точные цифры даже при спокойном дыхании могут сильно различаться. Например, в конце глубокого вдоха внутриплевральное давление может опуститься на 14 мм рт.ст. ниже атмосферного, а при особенно сильном выдохе – подняться выше него на 50 мм рт.ст. Как бы то ни было, нельзя не отметить, что достаточно градиента давления величиной всего лишь в 1 мм рт.ст., чтобы при спокойном дыхании перемещать требуемые пол-литра воздуха внутрь и обратно. Это доказывает, насколько легкие растяжимы (податливы). Скажем, воздушному шару для точно такого же увеличения в объеме потребуется разница давления в 200 мм рт.ст.

СОПРОТИВЛЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

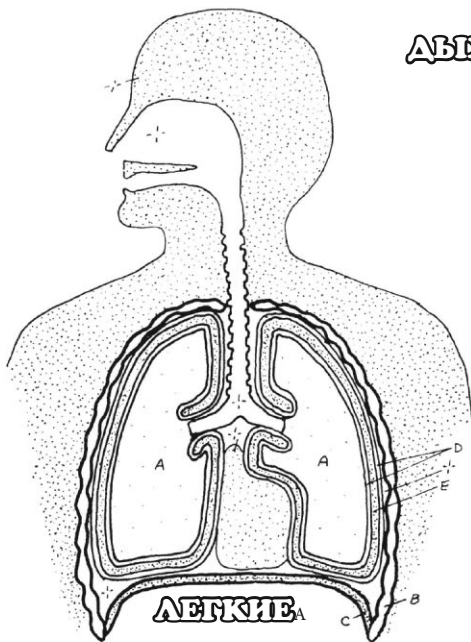
Альвеолярные полости постоянно соприкасаются с атмосферой посредством дыхательных путей (носа или рта, трахеи, бронхов и бронхиол). То, что давление в альвеолах во время дыхательного цикла не всегда равно атмосферному (проще говоря, в начале каждого вдоха и выдоха), говорит о *сопротивлении* дыхательных путей воздушному потоку. В основном сопротивляется ему среднее по размеру звено – бронхи. (Хотя у более мелких бронхиол просвет уже, их куда больше, и одно это вполне уравновешивает их небольшой размер.)

Сопротивление дыхательных путей изменяется в течение дыхательного цикла. При вдохе оба легких вместе с дыхательными путями расширяются в ответ на снизившееся внутриплевральное давление; расширенные дыхательные пути оказывают меньше сопротивления. При выдохе происходит обратное, и сопротивление повышается. Этим объясняются значительно большие, по сравнению с вдохом, трудности при выдыхании, которые испытывают люди с суженными дыхательными путями (например, больные *астмой*). Сопротивление также зависит от сокращения гладких мышц бронхов, которые сужают их просвет и тем самым повышают сопротивление. Ими управляют автономная нервная система: симпатическая расслабляет с помощью норадреналина, а парасимпатическая вызывает сужение при помощи ацетилхолина.

ЗАДАНИЯ: С и D должны быть темными.

1. Начните со схемы в левом верхнем углу.
2. Раскрасьте рисунок правее, подписанный "вдох", включая схематический рисунок межреберных мышц. То же проделайте для рисунка, изображающего "выдох".
3. Раскрасьте схемы внизу, начав слева и полностью раскрашивая каждую часть, прежде чем перейти к следующей по горизонтали.

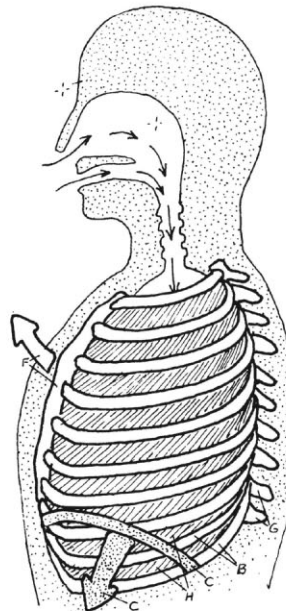
ДЫХАТЕЛЬНЫЕ СТРУКТУРЫ



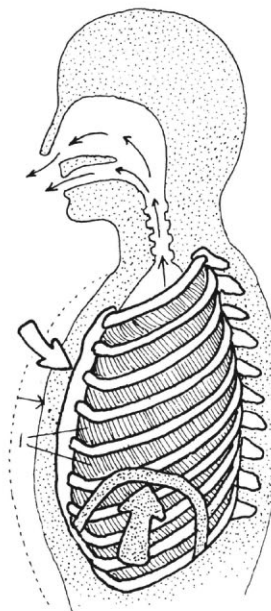
ГРУДИНА
ПОЗВОНОЧНЫЙ СТОЛБ
ВНЕШНИЕ МЕЖРЕБЕРНЫЕ МЫШЦЫ
ВНУТРЕННИЕ МЕЖРЕБЕРНЫЕ МЫШЦЫ

ГРУДНАЯ КЛЕТКА
ДИАФРАГМА
ПЛЕВРА
ПЛЕВРАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ

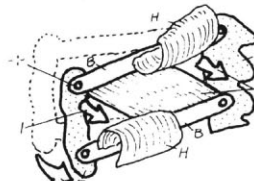
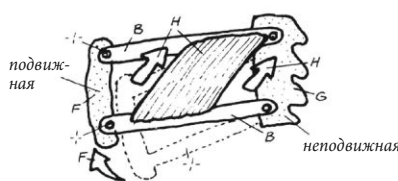
При вдохе грудная клетка расширяется; воздух засасывается в легкие через дыхательные пути. Расширение обеспечивается сокращением куполообразной диафрагмы, которая своим уплощением увеличивает высоту грудной клетки, а также сокращением внешних межреберных мышц, приподнимающих ребра, что увеличивает ее ширину. При выдохе эти мышцы отдыхают; диафрагма принимает изначальную форму купола, давя на грудную клетку снизу, в то время как расслабленные межреберные мышцы дают ребрам опуститься под собственным весом. Воздух изгоняется из легких. При сильном выдохе в дело вступают дополнительные дыхательные мышцы, внутренние межреберные. Они направлены в сторону, обратную внешним. При сокращении они тянут ребра вниз, ускоряя движение воздуха наружу.



ВДОХ

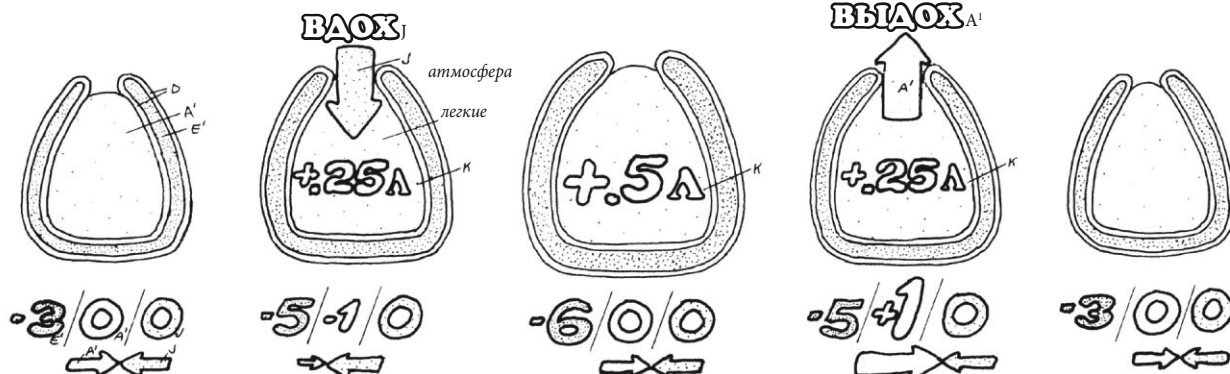


ВЫДОХ



РЕСПИРАТОРНОЕ ДАВЛЕНИЕ

ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ
ЛЕГОЧНОЕ ДАВЛЕНИЕ
НОРМАЛЬНОЕ АТМОСФЕРНОЕ ДАВЛЕНИЕ
ОСТАТОЧНЫЙ ОБЪЕМ ЛЕГКИХ
(ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОСТАТОЧНАЯ ЕМКОСТЬ)



Легкие и грудная стенка выстланы мембранами плевры. В состоянии покоя давление тонкого слоя плевральной жидкости, заключенного между мембранами, примерно на 3 мм рт.ст. меньше атмосферного (-3 мм рт.ст.), а давление в легких равно атмосферному (0 мм рт.ст.). Разница давлений словно приклеивает легкие к грудной стенке, удерживая их раздутыми. При вдохе грудная клетка расширяется, внутриплевральное давление падает (до -5 мм рт.ст.),

как и внутрилегочное (до -1 мм рт.ст.). Воздух движется по градиенту давления от атмосферного (0 мм рт.ст.) к легочному (-1 мм рт.ст.), пока градиент не сравняется на пике вдоха, когда легкие заполняются полулитром воздуха. Начинается выдох: внешние силы сжимают легкие, повышая внутрилегочное давление и выдавливая из них воздух, пока вдохнутые пол-литра не выйдут наружу и система не вернется в изначальное состояние.

Важно не только то, что для растяжения легких достаточно небольших сил; настолько же важно, что они эластичны и возвращаются к исходному объему, когда растягивающие силы на них не действуют. Эластичностью они обязаны двум компонентам. Первое – *эластичная ткань*, состоящая из эластических и коллагеновых волокон, встречающихся в альвеолярных стенках и около бронхов, – сопротивляется растяжению. Второе – *поверхностное натяжение*, свойственное любой границе фаз воздуха и жидкости, – сопротивляется увеличению площади.

РОЛЬ ПОВЕРХНОСТНОГО НАТЯЖЕНИЯ В ЛЕГКИХ ТРУДНО ПЕРЕОЦЕНИТЬ

Сурфактант отвечает за 2/3 эластичности легких. Важность этих двух компонентов иллюстрирует верхняя часть страницы справа, на которой видно, что требуется куда меньше давления (силы) для наполнения легких водой (точнее – физиологическим раствором), нежели воздухом. При заполнении водой она не соприкасается с воздухом (внутри легких), следовательно, поверхностное натяжение отсутствует. Сопротивляется только эластичная ткань. При заполнении воздухом действуют обе силы. Исходя из разницы в результатах измерений, можно рассчитать, что силы, возникающие из-за поверхностного натяжения, отвечают за 2/3 эластичности легких, а эластичной ткани остается лишь треть.

Причиной поверхностного натяжения является взаимное притяжение молекул. Что вообще порождает поверхностное натяжение? Как показано на втором блоке текста, молекулы воды притягиваются друг к другу. В противном случае они бы разлетались, и вода была бы не жидкостью, а газом. Молекулы воды, находящиеся в толще жидкости, со всех сторон окружены соседними, которые тянут их во все стороны сразу. У молекул же на поверхности соседние найдутся только с внутренних сторон. Соответственно, соседние постоянно утягивают их с поверхности вглубь. Иначе говоря, молекулы воды избегают поверхности, ввиду чего поверхность ведет себя как тонкий слой резины, сопротивляющейся растяжению. Это свойство и называется поверхностным натяжением, то есть силой, направленной касательно поверхности и противящейся ее увеличению.

Естественные сурфактанты снижают поверхностное натяжение. Поверхностное натяжение можно снизить при помощи растворенных молекул, называемых поверхностно-активными веществами (ПАВ), или *сурфактантами*. В отличие от воды, ПАВ держатся поверхности, заменяя у нее воду и позволяя ее поверхности увеличиться. Фосфолипиды – распространенные ПАВ – имеют полярную, гидрофильную (то есть водолюбивую) головку и гидрофобный (то есть избегающий воды) хвост (см. разворот 7). За исключением тех случаев, когда они образуют мицеллу или бислой, единственными местами, отвечающими одновременно гидрофобности и гидрофильности данных молекул, являются точки соприкосновения воды с воздухом, где головки остаются в воде, а хвосты – в воздухе, обеспечивая свободное увеличение поверхности. Поверхностное натяжение определяется соотношением воды и ПАВ на поверхности. ПАВ, в особенности фосфолипиды, выделяются некоторыми клетками, покрывающими альвеолы. Эти выделения важны способностью снижать поверхностное натяжение в альвеолярном терминале между водой и воздухом, уменьшая таким образом сопротивление растяжению и затраты энергии на дыхание.

При прочих равных, чем меньше сфера, тем большее давление требуется для разрыва натяжения. Еще больше все усложняют отношения поверхностного натяжения и внутреннего давления, необходимого, чтобы альвеола оставалась раздутой. У чего-либо сферического по форме – альвеолы, мыльного пузыря – поверхностное натяжение стремится схлопнуть пузырь, и давление, требующееся для поддержания формы, зависит и от поверхностного натяжения, и от *размера* пузыря. Чем он меньше, тем больше давление – вспомните, как туго надувается воздушный шар сначала и насколько более легкой делается задача, если раздуть его до значительно больших размеров. Это следует из того, что кривизна формы шарика изменяет поверхностную силу так, чтобы часть ее уходила внутрь, к центру сферы. Чем меньше сфера (и больше кривизна), тем больше уходящая к центру часть силы. Она работает на сжатие пузыря и требует направленного в обратную сторону давления. Если выделите воображением на поверхности сферы небольшой кусок (см. рисунок), заметите, что с увеличением объема поверхность куска выравнивается и поверхностные силы все слабее тянутся к центру. Когда пузырь надуется до невообразимых размеров, кусок станет почти совершенно ровным, а сила, идущая к центру, исчезнет. Математически отношение между размером сферы (радиусом R), напряжением T и давлением P можно выразить как $P = 2T/R$.

Без сурфактанта альвеолы бы схлопнулись. Каждое легкое можно назвать скопищем трехсот миллионов соединенных друг с другом крошечных пузырьков. Без ПАВ поверхностное натяжение в каждом было бы одинаковым, что привело бы к неустойчивости системы, ведь, как показывает соответствующее схематическое изображение внизу страницы с иллюстрациями, на более мелкие пузырьки действовало бы большее давление, они бы, схлопываясь, втягивались в более крупные. При наличии ПАВ (см. нижнюю часть) этого не происходит, потому как мелкие пузырьки смазаны большим количеством ПАВ и, следовательно, поверхностное натяжение у них меньше. С размерами уменьшается и поверхность, в основном через уход вглубь молекул воды (не ПАВ). Так на поверхности повышается отношение ПАВ к воде, и уменьшению размера альвеолы сопутствует уменьшение поверхностного натяжения. Таким способом понижается поверхностное натяжение более мелких альвеол, чтобы для сохранения их формы не требовалось более серьезное давление. В нашем примере отсутствия ПАВ поверхностное натяжение обоих пузырьков – 20 (условных единиц). Давление в каждом узнается по вышеописанной формуле $P = 2T/R$, а значит, у большего пузырька ($R = 2$) оно составляет 20 и у меньшего ($R = 1$) $P = 40$. Воздух уйдет из меньшего пузырька в больший. Кроме того, чем больше движущегося воздуха, тем меньше пузырь и ощущаемее разница. При наличии ПАВ поверхностное натяжение обоих пузырьков меньше, и у маленького оно вдвое меньше ($T = 5$) по сравнению с большим ($T = 10$). Давление в них уравновесилось на цифре в 10 условных единиц, и система устойчива.

P

ЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

Важность легочного сурфактанта наглядно доказывают младенцы, рождающиеся с его нехваткой, которую называют респираторным дистресс-синдромом. Легкие у них "жесткие", участками проваливаются внутрь, а дыхание требует исключительных усилий.

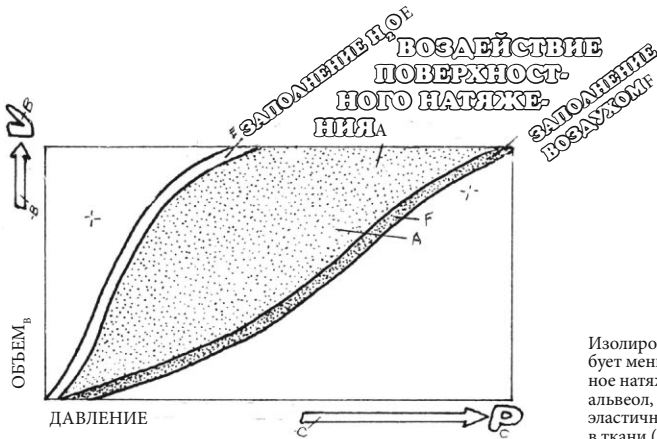
ЗАДАНИЯ: Е должно быть голубым, А и Н – темными.

1. Начните с верхней части рисунка и диаграммы слева. Далее раскрасьте две схемы заполнения легких водой и воздухом. Обратите внимание на увеличение легочной альвеолы (G), в которой прослойка поверхностного натяжения (A) разделяет слой воды внутри альвеолы и воздух (F).
2. Раскрасьте часть ниже. Заметьте, что полоска поверхностного натяжения в мензурке слева сверху обозначает выстраивание молекул воды (E) вдоль поверхности увеличенного участка. Также заметьте, что раскрашивать нужно лишь

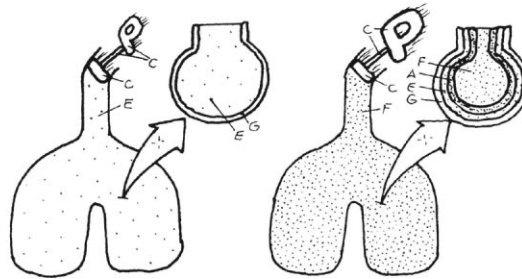
верхний слой молекул и одну молекулу в центре. Что касается правого примера, прослойку поверхностного натяжения ослабляет присутствие молекул сурфактанта (H), вытесняющих воду на поверхности увеличенного участка.

3. Раскрасьте диаграмму на следующей части рисунка, отметив значительное давление, нужное для наполнения маленького шарика. Раскрасьте два примера того, как размер шара влияет на поверхностное натяжение.
4. Раскрасьте иллюстрации воздействия ПАВ ниже.

ЭЛАСТИЧНОСТЬ ЛЕГКИХ

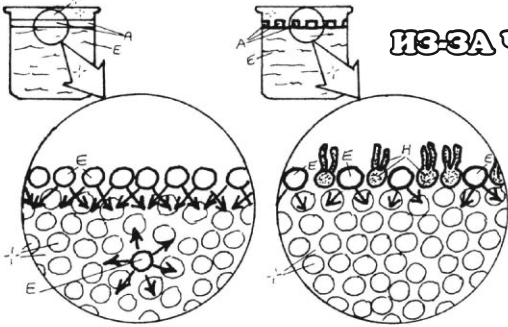


АЛЬВЕОЛА:



Изолированные легкие могут надуваться подобно воздушному шару. Проще (требует меньшего давления) наполнить их водой, нежели воздухом, так как поверхностное натяжение в точках соприкосновения воды и воздуха, расположенных внутри альвеол, препятствует растяжению. Поверхностное натяжение отвечает за 2/3 эластичности легких. Другая треть происходит от эластичных волокон, содержащихся в ткани (натяжения ткани).

ИЗ-ЗА ЧЕГО ВОЗНИКАЕТ ПОВЕРХНОСТНОЕ НАТЯЖЕНИЕ?



ИЗ-ЗА ЧЕГО СНИЖАЕТСЯ?

СУРФАКТАНТ

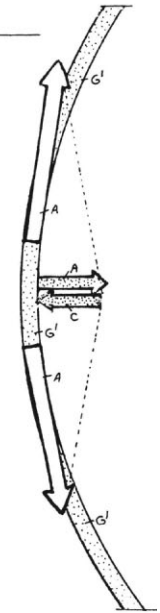
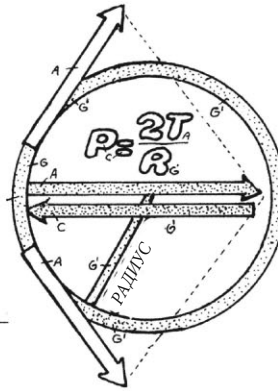
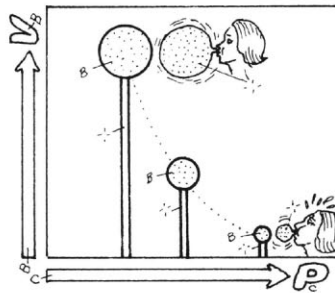
(ПОВЕРХНО) (АКТИВНОЕ) (ВЕЩЕСТВО)



Молекулы воды притягиваются друг к другу. Те, что в толще воды, тянутся одновременно во все стороны с одинаковой силой, а те, что на поверхности, притягиваются расположенными ниже, но сверху их притянуть нечему – там нет молекул воды. Выходит, что водяные молекулы избегают поверхности, ввиду чего поверхность ведет себя как тонкий слой резины (избегает расширения). Это ее свойство называется поверхностным натяжением. Его можно уменьшить с помощью поверхностно-активных молекул, которые, в противоположность воде, "ищут встречи" с поверхностью и дают ей расширяться. Поверхностное натяжение определяется отношением воды к ПАВ на поверхности.

ВЛИЯНИЕ РАЗМЕРА ПУЗЫРЬКА: НАТЯЖЕНИЕ И ДАВЛЕНИЕ

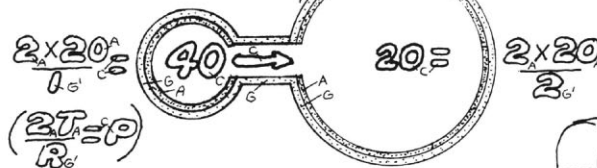
Поверхностное натяжение в пузырьке (или альвеоле) стремится схлопнуть (сдуть) пузырек, чему мешает внутреннее давление, стремящееся его расширить. Давление, требующееся для уравнивания поверхностных сил, зависит как от размера пузырька, так и от поверхностного натяжения. У более мелких пузырьков кривизна выше, а значит, силы поверхностного натяжения, тянущие внутрь любой участок поверхности, больше и требуют большего противодействия со стороны внутреннего давления. Диаграмма показывает, как с увеличением объема пузырька уменьшается сопротивление.



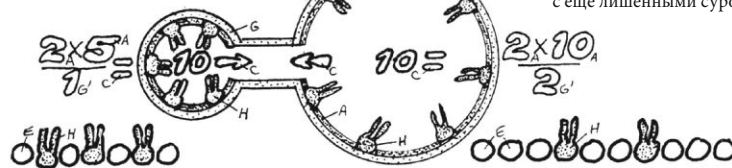
СУРФАКТАНТ В АЛЬВЕОЛАХ ЛЕГКИХ

Если бы поверхностное натяжение двух альвеол было равным, давление в меньшей превышало бы давление в большей, и она бы втягивалась внутрь большей. ПАВ меняют поверхностное натяжение, предотвращая втягивание. С уменьшением альвеолы молекулы воды покидают поверхность, где увеличивается отношение ПАВ к воде. Так одновременно с размером альвеолы уменьшается поверхностное натяжение. Процесс идет, пока не сравняются давления в малой и большой альвеолах, после чего изменений не происходит. В примере без ПАВ поверхностное натяжение $T=20$ (условных единиц) в обоих пузырьках. Давление в пузырьке радиусом вычисляется по формуле $P=2T/R$, а значит, в большем ($R=2$) $P=20$ и в меньшем ($R=1$) $P=40$. Воздух перетечет из области высокого давления в малом пузырьке в область низкого давления внутри большого. Чем больше перемещается воздуха, тем меньше пузырек и сильнее разница, пока малый пузырек вовсе не схлопнется. При наличии ПАВ поверхностное натяжение обоих пузырей меньше, но у меньшего поверхностное натяжение ($T=5$) уступает такому у большего ($T=10$). Сейчас давление обоих пузырей равнозначно (10), и система устойчива.

БЕЗ СУРФАКТАНТА



С СУРФАКТАНТОМ



Недоношенные дети иногда рождаются с еще лишенными сурфактанта легкими

Если задача дыхания в том, чтобы наполнять альвеолы свежим воздухом, естественно задать следующие вопросы: а сколько, собственно, перемещается воздуха? Насколько продуктивна вентиляция альвеол? И каковы основные нарушения этой схемы?

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ОБЪЕМОВ В ЛЕГКИХ

Объем воздуха, посещающего легкие (или уходящего из них), называется *легочной вентиляцией* или, иногда, минутным *объемом дыхания*. Вычисляется произведением объема каждого вдоха (дыхательный объем) на число вдохов за минуту. При спокойном дыхании она составляет в среднем около 6 литров в минуту (0,5 л за вдох на 12 вдохов в минуту), но и величина каждого вдоха, и частота дыхания могут существенно различаться в зависимости от потребностей организма.

В покое дыхательный объем составляет лишь небольшую часть общей вместимости легких, и даже самый глубокий вдох не способен выгнать из них весь воздух; некоторое количество неизменно остается в альвеолах и дыхательных путях. Чтобы оценивать эти отношения у здоровых и больных, мы подразделяем изменения объема воздуха в легких на разных этапах дыхания на следующие:

1. **Дыхательный объем** – количество воздуха, приходящее и уходящее из легких с каждым спокойным вдохом.
2. **Резервный объем вдоха** – наибольший объем воздуха сверх дыхательного, который можно вдохнуть в конце обычного вдоха.
3. **Резервный объем выдоха** – наибольший объем воздуха сверх дыхательного, который можно выдохнуть в конце обычного выдоха.
4. **Жизненная емкость легких** – самый большой объем воздуха, который возможно переместить в течение одного дыхательного цикла, то есть наибольшая часть воздуха в легких, которую возможно выдохнуть после самого глубокого вдоха. Является суммой объемов 1, 2 и 3.
5. **Остаточный объем легких** – количество воздуха, остающееся в легких после максимально возможного выдоха.
6. **Функциональная остаточная емкость** – "объем отдыха". Количество, остающееся в системе перед обычным вдохом, вычисляется сложением объемов 3 и 5.
7. **Общая емкость легких** – пиковый объем легких (т.е. после максимально глубокого вдоха). Вычисляется сложением объемов 4 и 5.

ОБЪЕМ ИЗМЕНЯЕТСЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ДЫХАНИЯ

Оценка данных величин довольно проста (см. илл. справа) и зачастую предоставляет полезную информацию для диагностики нарушений дыхательных путей, участвующих в процессе вентиляции. Их можно разделить на два типа:

1. **Рестриктивные нарушения** – случаи, когда нарушена способность легких к расширению (снижена *растяжимость*). Встречается при, скажем, легочном фиброзе или слипании плевры. На подобные нарушения часто указывает неестественно низкий показатель *жизненной емкости легких*.
2. **Обструктивные нарушения** – следствие сужения дыхательных путей (повышенного *сопротивления* воздушному потоку). Виной тому часто выступают скопление слизи, воспаление слизистых оболочек и спазмы бронхиальной мускулатуры, встречающиеся при бронхиальной астме или

спастическом бронхите. Так как данные нарушения – продукт измененного сопротивления, распознавание их требует измерения потока в емкости. Оно достигается с помощью измерения объема, выходящего из легких при форсированном выдохе за 1 с. Данный показатель, называемый $ОФВ_1$ (*объем форсированного выдоха*), неестественно низок при обструктивных заболеваниях.

В АНАТОМИЧЕСКОМ МЕРТВОМ ПРОСТРАНСТВЕ НЕ ПРОИСХОДИТ ГАЗООБМЕН

Вместе с легочными объемами требует внимания и пространство, занятое проводящими дыхательными путями – трахеей, бронхами и бронхиолами, – или *анатомически мертвое пространство*. 150 мл воздуха, остающиеся внутри "мертвого" пространства, движутся внутрь и наружу с каждым дыхательным циклом. Но, в отличие от воздуха в альвеолах, до капилляров им далеко, поэтому обмениваться углекислым газом и кислородом с кровью они не могут. С каждыми выдыхаемыми 500 мл воздуха (дыхательный объем) 500 мл покидает альвеолы, но атмосфера достигает лишь 350 (объем, получающийся, если вычесть из дыхательного последние 150 мл, не успевшие достичь выхода и остающиеся в мертвом пространстве). При новом вдохе альвеолы опять наполняются половиной литра воздуха, но первые 150 мл будут взяты не из атмосферы. Это "старый" альвеолярный воздух из предыдущего выдоха, не достигший атмосферы и задержавшийся в мертвом пространстве. Таким образом, при каждом вдохе альвеолы наполняются лишь 350 миллилитрами свежего воздуха; опоздавшие 150 миллилитров так и не попадают в альвеолы, потому что задержались в мертвом пространстве и при следующем выдохе будут выдавлены наружу.

Из того следует, что лишь 70% (350/500) дыхательного объема используется для вентиляции альвеол. Вместо использования легочной вентиляции (дыхательный объем на число вдохов в минуту) в качестве физиологического показателя продуктивной *вентиляции легких*, мы пользуемся более точным, *альвеолярной вентиляцией, равной произведению разности дыхательного объема и анатомически мертвого пространства на число вдохов в минуту*. Следующий пример объясняет причину. Представьте двух людей с одинаковым объемом легочной вентиляции; у А дыхательный объем небольшой (скажем, 250 мл), но частота дыхания высока – 24 вдоха в минуту; Б же вдыхает и выдыхает 500 мл, но 12 раз в минуту, то есть вдвое реже и вдвое глубже. В обоих случаях легочная вентиляция равна 6000 мл/мин, (250 на 24 и 500 на 12). Но альвеолярная вентиляция у Б равна $(500 - 150) \cdot 12 = 4200$ мл/мин, тогда как у А этот же показатель всего $(250 - 150) \cdot 24 = 2400$ мл/мин. Очевидно, Б вентилирует свои легкие лучше, а большая часть сил А уходит на перемещение воздуха в мертвом пространстве. В итоге получается следующее: при одинаковой легочной вентиляции альвеолярная вентиляция выше при более глубоких вдохах (хоть частота их и будет меньше). В отдельных случаях (например, при сосудистом шоке) дыхание становится настолько неглубоким и частым, что кислорода в кровь почти не поступает – это прямая угроза жизни. Собаки, впрочем, умеют пользоваться частым и неглубоким дыханием, чтобы снижать температуру тела управляемым испарением жидкости из дыхательных путей, без *чрезмерной вентиляции*.

ЗАДАНИЯ: 1 должно быть темным.

1. Начните с верхнего рисунка, раскрыв все блоки, каждый из которых обозначает 500 мл воздуха.
2. Раскрасьте диаграмму, включая три столбика с отношениями объемов.
3. Раскрасьте спирометр в правой части.
4. Раскрасьте анатомическое мертвое пространство. Обратите внимание, что рисунки справа – схематические изображения более анатомически точного вида слева.

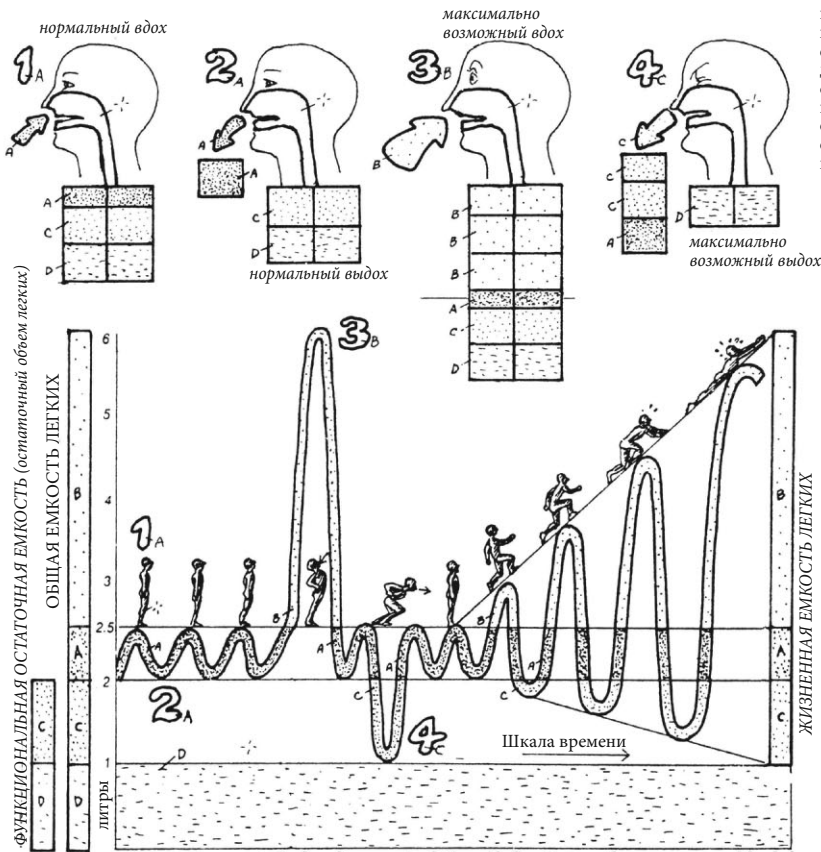
**НОРМАЛЬНОЕ, СПОКОЙНОЕ ДЫХАНИЕ:
ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ОБЪЕМ (500 мл) А**

**ОЧЕНЬ ГЛУБОКИЙ ВДОХ:
РЕЗЕРВНЫЙ ОБЪЕМ ВДОХА (2500-3500 мл) В**

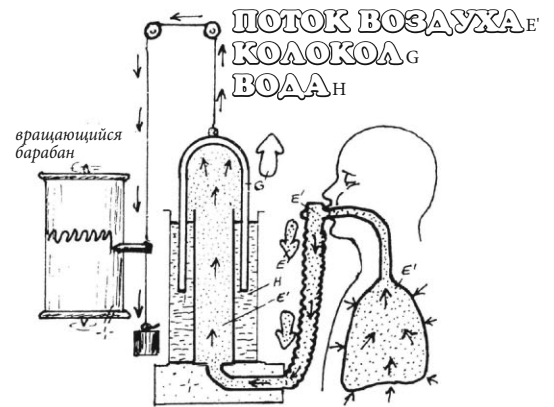
**ОЧЕНЬ ГЛУБОКИЙ ВЫДОХ:
РЕЗЕРВНЫЙ ОБЪЕМ ВЫДОХА (1000 мл) С**

**ОСТАВШИЙСЯ ВОЗДУХ:
ОСТАТОЧНЫЙ ОБЪЕМ (1000 мл) D**

**ОБЪЕМ ВОЗДУХА
ПРИ ДЫХАНИИ**



Объем воздуха (500 мл), входящего в легкие (либо исходящего) с каждым вдохом (либо выдохом) при спокойном дыхании называется дыхательным объемом. При энергичном дыхании количество перемещаемого воздуха увеличивается. Наибольший объем воздуха, который возможно вдохнуть сверх дыхательного, называется резервным объемом вдоха; наибольший объем воздуха, который возможно выдохнуть, называется резервным объемом выдоха. Наибольший объем перемещаемого с каждым дыхательным циклом воздуха, называется суммой дыхательного и резервных объемов вдоха и выдоха. Однако легкие никогда по-настоящему не пустеют. Объем воздуха, остающегося после максимально возможного выдоха, называется остаточным. Наконец, общая емкость легких равна сумме всех вышеописанных объемов.



СПИРОМЕТР

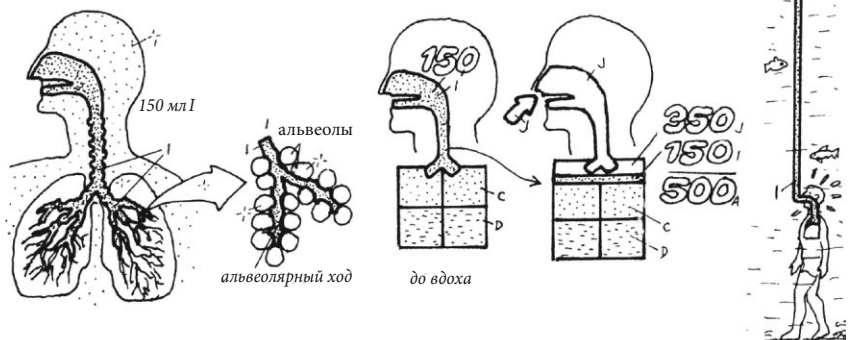
Дыхательные объемы измеряются спирометром, состоящим из емкости (колокола), плавающей кверху дном в воде. С помощью дыхательной трубки испытуемый выдыхает (или вдыхает) в колокол (из колокола), как будто бы надувая воздушный шарик. В ответ на это колокол приподнимается (или опускается) в воде, и амплитуда его движений, напрямую зависящая от объема перемещенного воздуха, записывается на бумаге барабана пером, к которому подсоединен колокол.

АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ВОЗДУХ ПОСЛЕ ДЫХАНИЯ А¹-

АНАТОМИЧЕСКОЕ МЕРТВОЕ ПРОСТРАНСТВО I 150 мл
СВЕЖИЙ ВОЗДУХ, 350 мл

ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ОБЪЕМ А 500 мл

При вдохе альвеол достигает некоторое количество застоявшегося воздуха. Примерно треть дыхательного объема не несет пользы и нужна только для того, чтобы заполнить дыхательные пути головы, шеи, бронхов и так далее. Общий их объем (около 150 мл) называется анатомическим мертвым пространством. При каждом вдохе 500 мл воздуха первые 150 мл берутся из мертвого пространства, а свежий воздух из атмосферы составляет остальные 350. Если бы вы вдыхали только 150 мл, то остались бы без свежего воздуха! Вы бы просто гоняли 150 мл воздуха от мертвого пространства к альвеолам и обратно. По тому же принципу при пользовании дыхательной трубкой объемом 350 мл ваше мертвое пространство увеличится до 500 мл! Тут проку от обычного дыхательного объема в 500 мл не остается. Собаки понижают температуру тела, обходя жидкость из мертвого пространства в пар учащенным дыханием. Ограничивая количество перемещаемого воздуха, они наполняют мертвое пространство сухим воздухом из атмосферы, не давая ему достичь альвеол. Потому их частые дыхательные движения не мешают нормальной вентиляции легких.



Диффузия углекислого газа и кислорода в легочных альвеолах затруднена, потому что молекулы этих газов проходят границу воды с воздухом. Чтобы описать их перемещения, потребуются выражения, подходящие и для жидкой, и для воздушной (газообразной) фаз. Начнем с рассмотрения свойств газов.

ИЗМЕРЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ ГАЗОВ

Поведение молекул идеального газа не зависит друг от друга. В газе давление (сила на единицу площади) порождают молекулы, сталкивающиеся со стенками содержащего их сосуда. Определяется оно частотой и силой ударов. Ни одна из молекул идеального газа не обращает внимания на другие: каждая бьется о стенки с той же частотой, как если бы молекула была сама по себе. Повышение температуры газа повышает и давление, так как скорость перемещения молекул прямо пропорциональна температуре, что приводит к более частым и сильным ударам. Уменьшение объема, занятого газом, также увеличивает давление, потому что молекулам приходится преодолевать меньший путь, а значит, и столкновения происходят чаще.

Измерение давления газа. Давление воздуха (да и любого газа) измеряют, приводя его в соприкосновение с некоторым количеством ртути (Hg), связанным с запаянной трубкой, внутри которой нет ни воздуха, ни какого-либо другого газа. Сила давления воздуха не встречает сопротивления со стороны пустой трубки, и ртуть поднимается по трубке, пока давление со стороны воздуха не уравновесится силой тяжести, тянущей ртуть вниз. Высота получающегося в итоге столба (мм рт.ст.) показывает давление воздуха (газа). Давление атмосферного воздуха – 760 мм рт.ст. на уровне моря.

Парциальное давление – мера концентрации газов. В газовой смеси каждый компонент не зависит от остальных, и доля каждой молекулы в общем давлении одинакова. Воздух (смесь газов) состоит из примерно 20% O_2 и 80% N_2 . Если убрать азот, мы получим давление кислорода атмосферы, равное 20% от 760, то есть 152 мм рт. ст. Точно так же, если мы оставим от атмосферы только азот, убрав кислород, получается 608 мм ртутного столба. В смеси двух газов кислород отвечает за 152 мм давления, тогда как азот – за 608. Это и есть парциальные давления O_2 и N_2 соответственно. Или, сокращенно, PO_2 и PN_2 . Знание парциального давления полезно тем, что при постоянной температуре (а в альвеолах она постоянна) парциальное давление говорит о концентрации газа и указывает величину движущей силы, способствующей растворению газа в жидкости.

Теперь давайте предположим, что мы привели газ в соприкосновение со свободной от газов жидкостью – например, водой. Чем выше парциальное давление O_2 (PO_2) в газе, тем чаще O_2 будет биться о поверхность воды и чаще некоторые молекулы кислорода будут попадать в жидкость и растворяться в ней. Но и растворенные молекулы будут биться о по-

верхность воды снизу, и некоторые из них будут ускользать в газообразную фазу. Чем выше содержание кислорода в жидкости, тем быстрее она теряет его, пока дело не дойдет до равновесия, при котором обе среды теряют и получают кислород поровну. Содержание O_2 в жидкости напрямую зависит от парциального давления O_2 , с которым он находится в равновесии. Мы зачастую пользуемся парциальным давлением для измерения концентрации O_2 в жидкости. Если бы PO_2 в воздухе составляло 152 мм рт. ст., после достижения равновесия столько же оно составляло бы и в растворе.

ГРАДИЕНТЫ ПАРЦИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

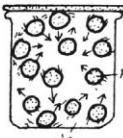
Сказанное про кислород можно применить и ко всем остальным газам, в частности CO_2 . Когда парциальные давления между любыми двумя точками неравнозначны, две точки не находятся в равновесии; при первой же возможности между ними произойдет диффузия газа. Если парциальное давление в газообразной фазе (например, внутри альвеолы) выше, нежели в воде (например, в плазме), газ устремится в воду; если меньше, то газ устремится прочь. Молекулы газа стремятся туда, где парциальное давление ниже.

С каждым вдохом воздух движется объемным потоком внутрь альвеол, как показано на развороте 49. Из альвеол кислород диффундирует по градиенту парциального давления в кровь, тогда как углекислый газ диффундирует в обратном направлении. Воздух в альвеолах теряет O_2 и получает взамен CO_2 вместе с некоторым количеством водяного пара, испарившегося со стенок влажных дыхательных путей. В результате парциальные давления этих газов в альвеолах отличаются от атмосферных, как показано на иллюстрации. Кровообращение (объемный поток) уносит O_2 в крови к капиллярам большого круга кровообращения, где он вновь диффундирует по градиенту парциального давления, теперь внутрь тканей. Вместо кислорода оттуда таким же манером появляется CO_2 , уносящийся с кровью через вены и легочную артерию в легкие.

Скорость диффузии газа в организме определяют три важные переменные: (1) градиент парциального давления, (2) площадь, доступная для диффузии, (3) толщина диффузионного слоя. Хотя нижняя схема показывает, что O_2 всегда идет по градиенту парциального давления на пути от атмосферы до митохондрий, перемещение на большие расстояния (от атмосферы до альвеол и от легких до тканей, обеспечивающихся большим кругом кровообращения) зависит от насосного действия дыхательных и сердечных мышц. Здесь механизмом транспорта выступают объемные потоки. Диффузия годится только для перемещения на небольшие расстояния между альвеолой и кровью, а также между кровью и тканью. То же справедливо и для CO_2 . Газовое движение может нарушиться при увеличении диффузионных путей, как бывает при отеке легких, и при уменьшении доступной для диффузии площади, как при эмфиземе.

ЗАДАНИЯ: В – красным, I – темным цветом.

1. Начните с двух верхних рисунков. В и С – кислород (O_2), – азот (N_2).
2. Раскрасьте среднюю часть.
3. Раскрасьте схемы и рисунки ниже, последовательно продвигаясь от 1 до 3.
4. Раскрасьте цифры в схеме парциального давления кислорода на его пути до станций переработки – митохондрий. То же сделайте для CO_2 .



ЧТО ТАКОЕ ДАВЛЕНИЕ? МОЛЕКУЛА ГАЗА

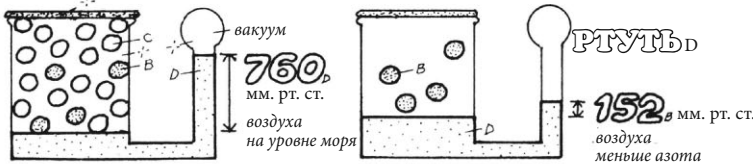
В газе давление (сила на единицу площади) порождают удары молекул газа о стенки содержащего их сосуда. Определяется частотой, помноженной на силу отдельного удара.



ЧТО ЗАСТАВЛЯЕТ ДАВЛЕНИЕ ИЗМЕНЯТЬСЯ?

Повышение температуры увеличивает давление, потому что скорость молекул увеличивается, что делает их удары чаще и сильнее. Сжатие также повышает давление, потому что молекулы газа быстрее находят стенки.

ПАРЦИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ (P) ГАЗА



Сила (давление), прилагаемая воздухом, не находит сопротивления со стороны пустой трубки. Поэтому ртуть поднимается, пока давление воздуха не уравнивает ее собственный вес. Высота итогового столба (мм рт. ст.) показывает давление воздуха. На уровне моря атмосферное давление равно 760 мм рт. ст.

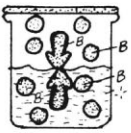
$$PO_2 = 1/5 \times 760 = 152$$

$$PN_2 = 4/5 \times 760 = 608$$

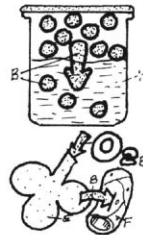
$$\text{ОБЩЕЕ ДАВЛЕНИЕ} = 760$$

Общее давление газа отражает сумму столкновений всех содержащихся в нем молекул. Будь в воздухе ровно 20% O_2 , тогда его доля в общем давлении 20%, то есть 1/5 от 760 мм рт. ст., то есть 152 мм рт. ст. Таково парциальное давление кислорода (O_2) в воздухе. Оно прямо пропорционально концентрации газа.

РАСТВОРИМОСТЬ ГАЗА: P В ВОЗДУХЕ ПО СРАВНЕНИЮ С P В ГАЗЕ



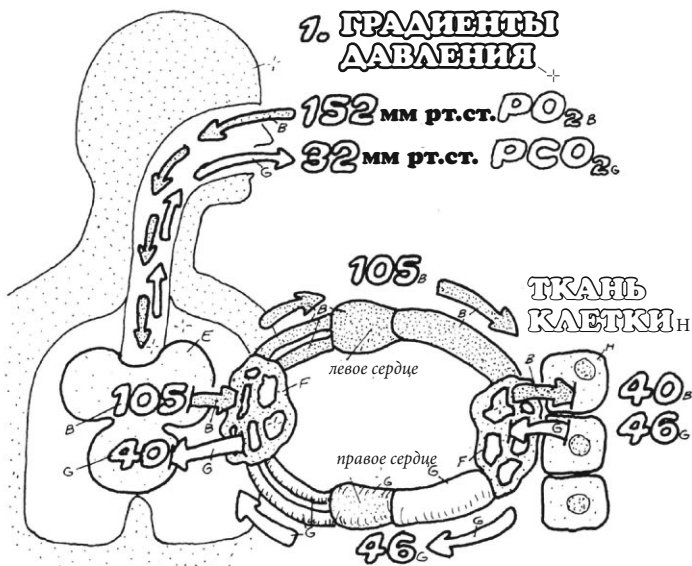
Когда вода, лишенная O_2 , соприкасается с воздухом, O_2 уходит в воду (растворяется), пока не наступит равновесие, при котором вода будет отдавать воздуху кислород в том же количестве, в каком воздух делится им. Мы измеряем содержание газа в растворе парциальными давлениями. Если окончательное PO_2 воздуха составляет 152 мм рт. ст., тогда PO_2 в растворе такое же. По определению, парциальное давление газа в растворе равно парциальному давлению того же газа в газообразном состоянии, которое получилось бы при равновесии жидкостной и газообразной фаз.



АЛЬВЕОЛА КРОВЕНОСНЫЙ КАПИЛЛЯР

Если парциальное давление в газообразной фазе (скажем, внутри альвеол) выше, чем в жидкости (скажем, в плазме), тогда газ направится в воду. Если ниже, газ выйдет из воды. Газ устремляется туда, где парциальное давление ниже.

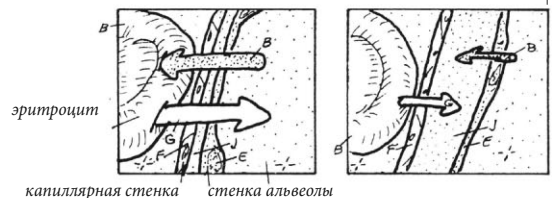
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТРАНСПОРТ ГАЗА В ЛЕГКИХ И ТКАНЯХ



2. ПЛОЩАДЬ ПОВЕРХНОСТИ ЭМФИЗЕМА

Градиенты парциального давления служат силой, приводящей газ в движение, но нельзя забывать и о дорогах. Движение газа может нарушиться, если площадь, доступная для диффузии, станет меньше, как при эмфиземе, или если диффузионный путь увеличится (станет больше межклеточной жидкости), как бывает при отеке легких.

3. ТОЛЩИНА ДИФфуЗИОННОГО СЛОЯ



Пронаблюдайте за парциальным давлением O_2 , движущегося из наружного воздуха до станций переработки в клетках, митохондриях. На большие расстояния (между атмосферой и альвеолами, а также между легкими и тканью) он путешествует в объемных потоках. Диффузия эффективна при перемещении на короткие расстояния – от альвеол до крови, а также от крови до тканей. По той же дороге путешествует CO_2 , но не забывайте, что его давление наивысшее в клетках, где он производится, и низшее в атмосфере, так что движется он в обратном направлении.



Как и любое растворимое вещество, кислород может просто раствориться в жидкой части крови, однако в очень небольших количествах. При PO_2 (парциальном давлении кислорода) в 100 мм рт. ст., которое он имеет в артериальной крови при нормальном сердечном выбросе, растворимого количества хватит, чтобы покрыть лишь 6% потребностей организма в покое. Во время активной деятельности и того меньше. Очевидно, должен быть – и он есть – другой путь. Большинство кислорода, переносимого кровью, соединяется с гемоглобином (Hb), железосодержащим белком красных кровяных телец. Гемоглобин способен переносить почти в 70 раз больше O_2 , чем простой водяной раствор.

CO₂ ПЕРЕНОСИТСЯ В ВИДЕ HCO₃⁻ - И КАРБГЕМОГЛОБИНА

Хотя CO_2 растворяется лучше кислорода, он также в основном переносится в различных связках, образующихся в плазме и эритроцитах. Большинство CO_2 , пройдя реакцию с водой, трансформируется в угольную кислоту (H_2CO_3), распадающуюся на H^+ и бикарбонат (HCO_3^-) по следующей реакции:



Другая часть CO_2 соединяется с некоторыми аминокетильными группами в полипептидных цепях гемоглобина, образуя *карбгемоглобин*.

O₂ КООПЕРАТИВНО ПРИСОЕДИНЯЕТСЯ К ГЕМОГЛОБИНУ

Кислород присоединяется к двухвалентному железу гема. Hb способен связывать кислород благодаря наличию в молекуле группы *гема*. Гем, не являющийся полипептидом, состоит из органической части с атомом железа; он придает гемоглобину (и эритроцитам) характерный красный цвет. Железо может находиться в одной из двух форм: двухвалентной (заряд Fe_2^+) или трехвалентной (заряд Fe_3^+). Кислород связывается только с гемоглобином, содержащим двухвалентное железо. Гемоглобин с трехвалентным называется *метгемоглобином*, имеет более темный цвет и не способен переносить O_2 .

Hb состоит из четырех субъединиц. Группа гема встроена в большую полипептидную цепь, и вместе с ней они образуют так называемую субъединицу. Вся же молекула гемоглобина, с молекулярной массой в 64,450 а.е.м., состоит из четырех субъединиц. Размер одной молекулы O_2 составляет не более одной тысячной от размера одной субъединицы. Возникают естественные сомнения в необходимости такой громадины и в том, выгодно ли объединять их четверками. Почему бы не обойтись просто молекулой железа или гемом? Или одной субъединицей?

Вода мешала бы устойчивости двухвалентного железа. Когда гем, оказавшийся сам по себе, растворяется в воде, он связывает O_2 , но на очень короткий промежуток времени, потому что железо в нем быстро становится трехвалентным. В гемоглобине же или одной-единственной субъединице этого не происходит, поскольку гем уютно располагается в неполярной впадине, отталкивающей от себя воду. Как видим, поли-

пептид защищает гем от воды и помогает ему оставаться в двухвалентной форме. Преобразование все же медленно происходит, но в красных тельцах содержится фермент, способный сохранять на высоком уровне возможность преобразовывать метгемоглобин обратно в гемоглобин.

Связывание кислорода с гемоглобином стабильно в легких, но не прочно – в тканях. Раз двухвалентное железо внутри субъединицы достаточно стабильно, чтобы выполнять свою роль, к чему объединять субъединицы по четыре? Пожалуй, в качестве ответа подойдет "хорошего понемножку": дело в том, что субъединица чересчур усердно связывает кислород. Это наглядно покажет рассмотрение миоглобина, близкого родственника гемоглобина, состоящего из гема и полипептидной цепи, то есть одной субъединицы. Миоглобин отлично связывает O_2 при очень низком парциальном давлении, намного ниже PO_2 венозной крови. Что также означает нежелание миоглобина отдавать его, пока PO_2 соответственно не понизится. Миоглобин хорош в качестве мышечного депо O_2 , отдающего кислород лишь при очень низком парциальном давлении, какое бывает во время интенсивной физической деятельности, но не в качестве переносчика O_2 в крови. Можно было бы предложить другие одиночные субъединицы, не так активно связывающие O_2 , но у них свои недостатки: они не смогут забрать в легких достаточно кислорода. Значит, в одной молекуле связь слишком тесна; в легких она хороша, но не внутри тканей. В другой же – слишком слаба; она легко отдает кислород внутри тканей, но в легких не может толком его собрать. В идеале нам понадобится молекула, переключающаяся между двумя состояниями в зависимости от местонахождения.

Гемоглобин так близок к идеалу потому, что имеет четыре субъединицы для оптимального взаимодействия участков гема. Hb может существовать в нескольких формах. Когда все участки связывания пусты, гемоглобин не очень восприимчив к O_2 . Но стоит O_2 образовать связь с одним участком, как железо немного сдвигается в молекуле, как и соседние звенья полипептидной цепи. Это уменьшает *плотность структуры*, облегчая прикрепление O_2 к одному из оставшихся участков. И далее – таким же образом, пока (внутри легких) все четыре участка не займут кислород и гемоглобин не перейдет в устойчивое состояние оксигемоглобина, в котором кислород крепко держится за железо. В тканях же наоборот – когда кислород отрывается от гемоглобина, структура гемоглобина немного меняется, с каждым освобожденным участком облегчая освобождение следующей молекулы. Такое поведение называют кооперативным. Простенький пример на странице с иллюстрациями показывает лодку (Hb), рассчитанную на четырех человек (O_2). Они все барахтаются в воде, пытаются забраться на борт, но, как только один заберется, он поможет следующему, а потом они вместе поднимут третьего – и так далее. Точно так же, когда лодка дойдет до берега, первый сошедший поможет сойти следующему. Физиологическое значение такого взаимодействия обсуждается на развороте 54.

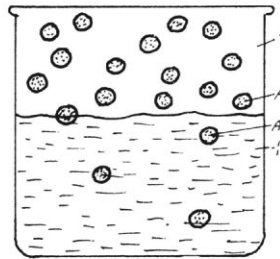
ЗАДАНИЯ: В – красным, С – синим (как для венозной крови, так и для переноса 2).

1. Начните с верхнего уровня. Заметьте, что символ оксигемоглобина – упрощение образной схемы гемоглобина (большое изображение внизу).

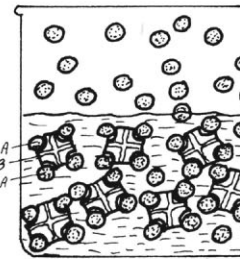
2. Раскрасьте середину страницы, начиная с большого изображения. Обратите внимание, что альфа-цепь (Е, нижняя левая) показывает цепочку полипептидов, составляющих ее и другие три цепи. Раскрасьте три примера в самом низу. Учтите, что правая лодка закрашивается алым цветом оксигемоглобина, так как в ней все четыре молекулы O_2 .

НАСЫЩЕНИЕ O₂ ПРИ КРОВООБРАЩЕНИИ А

Как и любое растворимое вещество, кислород может просто растворяться в плазме крови, но растворяемого количества чересчур мало, чтобы обеспечить потребности организма. Большая часть кислорода, переносимого кровью, содержится не в растворе, а в эритроцитах, где он соединяется с железосодержащим белком гемоглобином (Hb). Он отобран квадратиками в мензурке.



100 мл ПЛАЗМА



100 мл КРОВЬ

0,3 мл O₂ А (РАСТВОРЕНИЕ) + 20 мл O₂ А (СВЯЗАННЫЙ) В + 0,3 мл O₂ А (РАСТВОРЕННЫЙ) В

ТРАНСПОРТ O₂

99% КАК ОКСИГЕМОГЛОБИН А
 1% РАСТВОРЕНИЕ В ПЛАЗМЕ

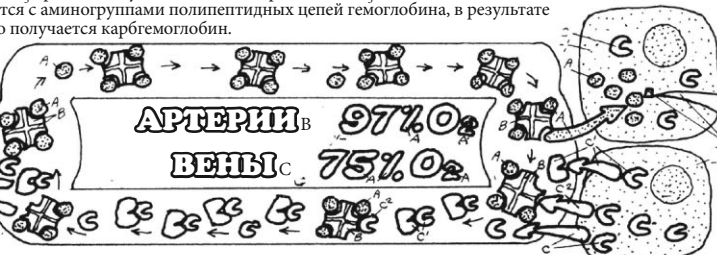
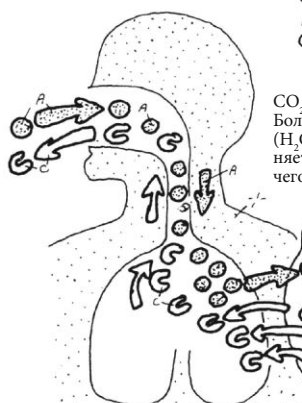


ТРАНСПОРТ CO₂ С

67% КАК БИКАРБОНАТ В
 24% КАК КАРБОГЕМОГЛОБИН С
 9% РАСТВОРЕНИЕ В ПЛАЗМЕ С



CO₂ также переносится в различных формах плазмы и кровяными тельцами. Большая часть углекислого газа реагирует с водой, образуя угольную кислоту (H₂CO₃), разлагающуюся на H⁺ и бикарбонат HCO₃⁻. Большая часть остатка соединяется с аминокислотными группами полипептидных цепей гемоглобина, в результате чего получается карбогемоглобин.



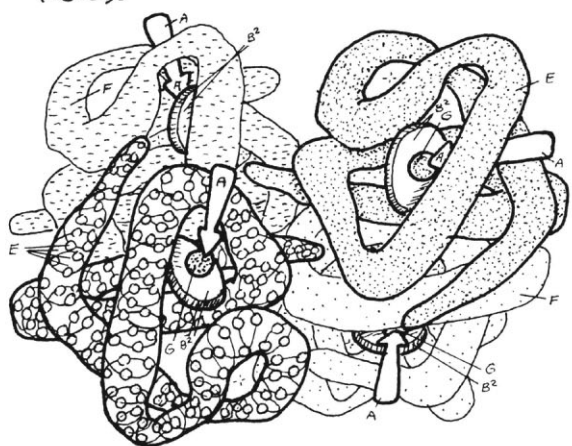
МИТОХОНАРИИ



МОЛЕКУЛА ГЕМОГЛОБИНА (Hb) В

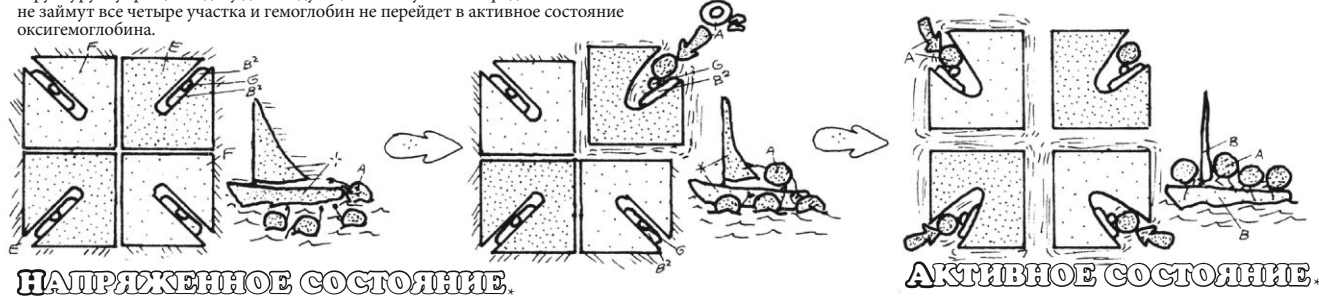
- 2 α ПЕПТИДНЫЕ ЦЕПИ В
- 2 β ПЕПТИДНЫЕ ЦЕПИ Г
- 4 ГЕМА В-Г
- 4 ПОРФИРИНА В-Г
- 4 МОЛЕКУЛЫ ЖЕЛЕЗА С

Гемоглобин состоит из четырех полипептидных цепей, называемых субъединицами. Во впадине каждой цепи содержится гем, не являющийся пептидом. Каждый гем содержит атом железа, выступающий участком связывания для O₂. "Укрытие" железа от воды предотвращает деградацию гемоглобина в метгемоглобин, который не способен связывать O₂.



КАК O₂ ПРИСОЕДИНЯЕТСЯ А

В дезоксигемоглобине субъединицы тесно связаны электрическими силами (солевыми мостиками). В науке это называется напряженным состоянием. O₂ очень трудно получить доступ к участкам связывания. Однако связь, возникающая между железом и кислородом, недаром зовется кооперативной. Как только какой-нибудь молекуле кислорода удастся присоединиться к одному из участков, железо немного сдвигается вместе с соседними звеньями пептидной цепочки, тем самым разрушая некоторые мостики, ослабляя структуру и упрощая задачу для следующей молекулы кислорода, пока они не займут все четыре участка и гемоглобин не перейдет в активное состояние оксигемоглобина.



НАПРЯЖЕННОЕ СОСТОЯНИЕ.

АКТИВНОЕ СОСТОЯНИЕ.

Когда гемоглобин открыт воздействию молекул кислорода, они раз за разом сталкиваются с ним. При наличии пустого участка связывания молекула при ударе может попасть на него и присоединиться. Но присоединившиеся молекулы непрерывно колеблются, пробуя оторваться. Равновесие достигается, когда число связанных молекул сравняется с числом колеблющихся. В Hb оно достигается с большой быстротой и положение равновесия во многом определяет парциальное давление кислорода. Чем оно выше (больше плотность O_2), тем чаще столкновения с Hb и чаще к нему присоединяется кислород. С повышением содержания кислорода участки связывания заполняются, пока не окажутся полны все четыре на каждой молекуле Hb. Тут, как мы говорим, Hb достигает 100%-й насыщенности; при половине заполненных участков он насыщен на 50 процентов.

ГЕМОГЛОБИН ИМЕЕТ S-ОБРАЗНЫЙ ГРАФИК НАСЫЩЕНИЯ O_2

Большой график на странице с иллюстрациями показывает, как гемоглобин присоединяет O_2 при парциальных давлениях в легких и тканях. В легких PO_2 равно 105 мм рт. ст.; кривая показывает, что гемоглобин насыщен на 97 процентов. На том же графике показано, что Hb выгружает O_2 в капиллярах тканей, где PO_2 в среднем 40 мм рт. ст. и при высоких нагрузках может упасть даже до 20 мм в задействованных группах мышц. Вертикальные стрелки показывают разницу между процентом насыщенности Hb на выходе из легких и насыщенностью Hb в тканях. Эта разница говорит о количестве кислорода, доставляемом в ткани.

S-образность отражает кооперативное связывание четырех субъединиц. Гемоглобин "работает", потому что его кривая насыщения именно такого вида. Он выгружает большую часть O_2 в очень небольшом диапазоне PO_2 – от 20 мм до 40 мм рт. ст. Так происходит потому, что гемоглобин составляют четыре взаимодействующие субъединицы, "помогающие друг другу" в связывании O_2 . Первая часть кривой, при самых низких PO_2 , больше похожа на прямую, потому что гемоглобин напряжен и не восприимчив к O_2 . С увеличением количества молекул кислорода повышается и вероятность связывания одной из них. Связывание же влияет на пустующие участки занятой молекулы гемоглобина, повышая вероятность связывания второй O_2 , что еще больше повышает вероятность связывания третьей и, далее, четвертой. В итоге кривая связывания (насыщения) резко взлетает – и как раз когда нужно!

Сравните с *миоглобином*, белком, депонирующим O_2 в мышцах. Он сродни гемоглобину, но содержит лишь одну субъединицу; каждая молекула связывает лишь одну молекулу кислорода, и напряженной она быть не может, как нет и возможности *кооперативного связывания*. Кривая связывания миоглобина не имеет S-образный вид, и, вместо того чтобы менять O_2 на CO_2 венозной крови, он принимает его. И правильно: миоглобин хранит O_2 и отдает его тканям только при падении парциального давления до крайне низких значений.

CO_2 , H^+ И 2,3-ДИФОСФОГЛИЦЕРАТ

CO_2 , H^+ и 2,3-дифосфоглицерат связываются с гемоглобином и высвобождают O_2 . PO_2 – не единственная переменная, влияющая на связывание O_2 с гемоглобином. Нижний график на правой странице показывает несколько кривых насыщения гемоглобина при разных условиях. В одной содержание CO_2 повышено, и кривая насыщения O_2 имеет уклон вправо (т. е. ниже "нормальной" кривой). Здесь для того же уровня насыщения требуется повышенное PO_2 ; иначе говоря, у Hb меньшая аффинность к кислороду. Если бы молекулы гемоглобина стояли на месте при постоянном PO_2 и содержание CO_2 резко повысилось, сдвигая кривую вправо, тогда гемоглобин отпустил бы некоторую часть кислорода. Так оно, в общем-то, и происходит, когда кровь протекает по капиллярам и CO_2 диффундирует в кровь из тканей. Кроме углекислого газа, есть еще два вещества, сдвигающих кривую. Это H^+ и фосфорсодержащий метаболит, 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ). Они привязываются к гемоглобину в разных точках, но действуют похожим образом, усиливая связи между его субъединицами, чем помогают гемоглобину перейти в напряженное состояние с низким сродством к O_2 . Ткани обычно производят CO_2 и H^+ , помогая гемоглобину освободиться от кислорода и делая тот более доступным для клеток.

У плода гемоглобин обладает высокой аффинностью к O_2 благодаря низкому связыванию 2,3-дифосфоглицерата. Когда кривая сдвигается влево, выше "нормальной", у гемоглобина выше сродство к O_2 и он связывает его быстрее. Это происходит при любом падении уровня 2,3-ДФГ. При полном отсутствии 2,3-ДФГ гемоглобин расслабляется настолько, что своей восприимчивостью к O_2 напоминает миоглобин. *Фетальный гемоглобин* в эритроцитах еще не родившегося ребенка отличается от взрослого; в частности, он менее восприимчив к 2,3-ДФГ, то есть не так охотно устанавливает с ним связь. В итоге кривая насыщения кислородом гемоглобина у человеческого плода лежит выше материнской кривой, показывая, что у первого сродство к O_2 выше. Так лучше для плода, потому что в плаценте, где его молекулы гемоглобина сближаются с материнскими, он может брать кислород из крови родительницы.

2,3-дифосфоглицерат играет роль регулятора транспорта O_2 . Роль 2,3-ДФГ привлекла много внимания, поскольку это вещество не просто "ингредиент", необходимый для нормальной работы гемоглобина. Его концентрация может значительно различаться, и он регулирует перенос O_2 при любом состоянии здоровья. Уровень 2,3-ДФГ повышается при уменьшении количества связанного в легких O_2 , что помогает гемоглобину выгрузить больше O_2 в тканях. Подобное повышение происходит, к примеру, в первый день пребывания на большой высоте (разворот 57) или при обструктивных легочных заболеваниях.

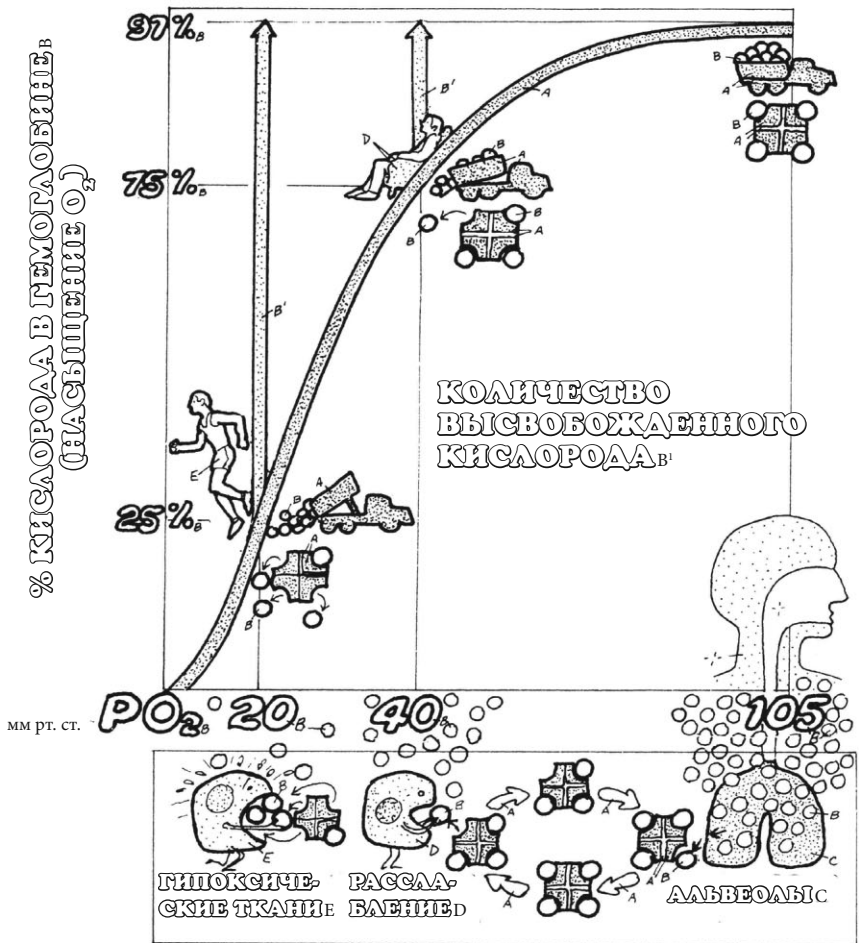
ЗАДАНИЯ: O_2 (B) отмечайте тем же цветом, что и на предыдущих иллюстрациях. Заметьте, что гемоглобин изображен двумя разными вещами: самосвалом и четырехместным плотиком. 1. Начните с графика справа сверху. Сначала закрасьте проценты и значения PO_2 на осях. Потом раскрасьте кривую и соотв. концентрации O_2 на картинке под графиком.

2. Раскрасьте пример для миоглобина (F).

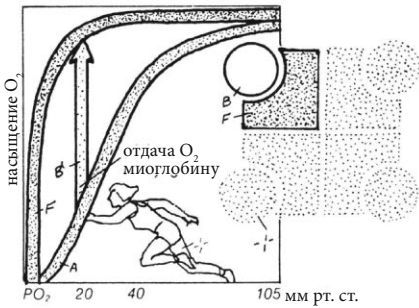
3. Раскрасьте факторы, влияющие на кривую. Учтите, что в двух примерах самосвал должен быть раскрашен иным цветом.

КРИВАЯ ДИССОЦИАЦИИ ГЕМОГЛОБИНА А / КИСЛОРОДА В

Чем выше концентрация кислорода (т. е. выше PO_2), тем больше он заполняет участков гемоглобина. Когда кислород занимает по четыре участка на каждой молекуле, гемоглобин называется насыщенным на 100%; когда занята лишь половина, он насыщен на 50%. Иллюстрация показывает, что Hb принимает кислород в легких; там $PO_2 = 105$ мм рт. ст., и кривая говорит, что Hb насыщен на 97%. На том же рисунке показано, что Hb выгружает кислород в тканях, где PO_2 в среднем 40 мм рт. ст. и может упасть до 20 мм в работающих мышцах. Hb "работает" из-за S-образной формы кривой насыщения: он отдает большую часть кислорода в узком промежутке PO_2 от 20 мм до 40 мм рт. ст. Его поведение отражает кооперативную сущность связи Hb с кислородом. Первая часть кривой, при очень низком парциальном давлении, прямая, так как Hb "напряжен" и невосприимчив к O_2 . С повышением количества кислорода вероятность связи с одной из его молекул вырастает. Каждая связавшаяся молекула кислорода облегчает задачу следующей, и кривая связывания (насыщения) резко взлетает – как раз когда нужно!



МИОГЛОБИН F



Сравните с миоглобином, белком, отвечающим за хранение кислорода в мышечных клетках. Он срывает гемоглобину, но состоит лишь из одной субъединицы. Каждая молекула связывает одну молекулу кислорода, и напряженное состояние невозможно, равно как и кооперативная связь. Его кривая связывания не имеет S-образную форму, и он принимает O_2 вместо того чтобы отдавать. Но это согласуется с его задачей: хранить кислород и отдавать тканям только при очень низких парциальных давлениях.

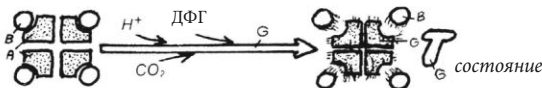
ЧТО ВЛИЯЕТ НА КРИВУЮ

НОРМАЛЬНАЯ КРИВАЯ: ГЕМОГЛОБИН МАТЕРИ

САВИГ ВПРАВО:

pH^+ , CO_2^+ и ДФГ

Когда кривая насыщения гемоглобина кислородом сдвигается вправо (т.е. лежит ниже "нормальной"), его аффинность к O_2 меньше и он охотнее отдает кислород. Три важных вещества сдвигают кривую вправо: H^+ , CO_2 и фосфорсодержащий метаболит, 2,3-ДФГ. Все они действуют сходным образом, создавая мостики между субъединицами гемоглобина, делая его напряженным и невосприимчивым к O_2 . Ткани обычно производят CO_2 и H^+ , помогая высвободить O_2 из гемоглобина и делая груз доступным для клеток.

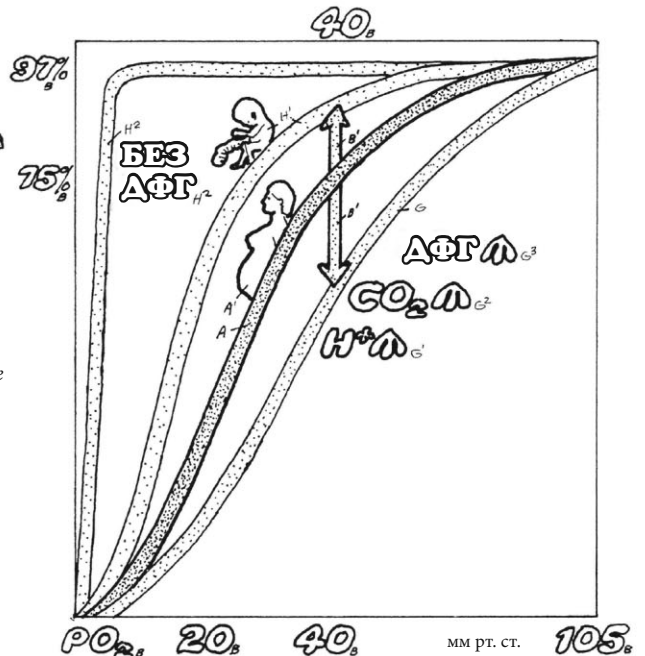


САВИГ ВЛЕВО: ФЕТАЛЬНЫЙ ГЕМОГЛОБИН

ОТСУТСТВИЕ H^+

2,3-ДИФОСФОГЛИЦЕРАТА

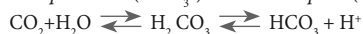
Когда кривая сдвинута влево, аффинность больше и гемоглобин принимает больше кислорода. Кривая насыщения кислородом у гемоглобина человеческого плода лежит выше материнской; гемоглобин плода более восприимчив к O_2 . Так лучше для ребенка, поскольку в плаценте, где его гемоглобин сближается с материнским, он может брать кислород из материнской крови. Это обеспечивается меньшей восприимчивостью к понижающему средству 2,3-ДФГ, чем у гемоглобина взрослых.



На развороте 54 мы видели, как составная структура гемоглобина наделяет молекулу новыми возможностями, которых нет у более простого, состоящего из одной субъединицы, миоглобина. В частности, повышение концентраций CO_2 и H^+ отделяет кислород от гемоглобина. Верно и обратное: повышение концентрации O_2 гонит прочь и CO_2 , и H^+ . С первого взгляда необычная чувствительность гемоглобина к окружению может показаться нежелательной для молекулы, работающей на стабилизацию PO_2 в жидкостях организма. Однако задача гемоглобина состоит не только в этом: он переносит не один кислород, а и CO_2 , и H^+ . Помимо того, гемоглобин еще и по-особенному реагирует с ними, чтобы делать "нужные дела", когда в них возникнет надобность.

CO_2 ПЕРЕНОСИТСЯ В ВИДЕ БИКАРБОНАТА

Подобно транспорту O_2 , транспорт углекислого газа происходит пассивно. Его парциальное давление высоко в тканях, потому что там он производится, и низко внутри альвеол, потому что каждый выдох гонит его наружу, а следовательно, низко и в артериальной крови, наполняющей мышечные капилляры. CO_2 движется по градиенту парциального давления из тканей через капилляры до альвеол (см. разворот 53). Хотя некоторая часть CO_2 попросту растворяется в крови (около 9%), а другая (около 27%) переносится гемоглобином, наибольшая часть реагирует с водой, образуя бикарбонаты (HCO_3^-) и ионы водорода (H^+):



ГЕМОГЛОБИН ЯВЛЯЕТСЯ БУФЕРОМ ДЛЯ H^+

Так как PCO_2 высоко в тканях, реакция идет слева направо и CO_2 для транспорта становится бикарбонатом. Однако есть одна серьезная проблема: реакция приводит к накоплению протонов. Они не только закисляют, но их накопление к тому же замедляет и даже препятствует реакции CO_2 с водой, что сильно ограничивает переносимое количество CO_2 . Вопрос решают вещества, содержащиеся в крови, которые "впитывают", иначе говоря, буферизуют лишние протоны. Гемоглобин – один из главных буферов; его реакция с протоном выглядит следующим образом:



Здесь HbO_2 обозначает гемоглобин с кислородом (оксигемоглобин), а знак минуса указывает на один из возможных зарядов молекулы гемоглобина. HbH же означает гемоглобин с присоединенным протоном.

Обратите внимание, что обе реакции обратимы (т. е. могут идти в обе стороны, в зависимости от концентрации реагентов и продуктов реакции). В равновесии реакция идет в обоих направлениях, но с одинаковой скоростью, так что сторонний наблюдатель изменений не видит. Однако при уменьшении концентрации веществ справа либо прибавлении слева реакцию "тянет" вправо. И, наоборот, при уменьшении концентрации слева или прибавлении справа реакция идет справа налево.

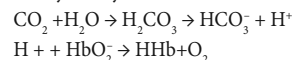
КАРБОАНГИДРАЗА КАТАЛИЗИРУЕТ ГИДРАТАЦИЮ CO_2

Обычно реакция углекислого газа и воды протекает медленно в воде или плазме крови, занимая многие секунды. Однако в красных кровяных тельцах, где ее ускоряет мощный фермент карбоангидраза, реакция протекает за миллисекунды. Жирорастворимый CO_2 с легкостью проходит бислой мембраны и попадает в эритроцит. Новообразованный HCO_3^- уходит при помощи специального котранспортера, с высокой скоростью обменивающего Cl^- на HCO_3^- . Высокая скорость работы фермента и транспортера обеспечивает завершение реакции за короткое время (примерно секунда), которое кровь проводит в капилляре, и позволяет эритроцитам и плазме служить переносчиками бикарбоната. Хранение карбоангидразы в эритроците (нежели в плазме) выгодно тем, что в кровяных тельцах кислород ей не навредит.

H^+ ПЕРЕДАЕТСЯ ОТ ГЕМОГЛОБИНА К HCO_3^-

Ткани: H^+ связывается с Hb и способствует высвобождению O_2

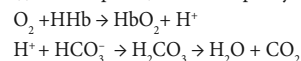
В тканях реакции с участием Hb и бикарбоната проходят одновременно, потому что в обоих участвуют H^+ .



Первая реакция проходит в указанном направлении, поскольку: (1) CO_2 производится в тканях, поэтому его содержание высоко; (2) с накоплением лишних протонов их поглощает вторая реакция. Вторая реакция проходит в указанном направлении, поскольку: (1) первая реакция непрерывно добавляет новые протоны; (2) из легких непрерывно подходит большое количество O_2 ; (3) HbH тут же уносятся венозной кровью; (4) O_2 поглощают ткани, так что его концентрация невысока. Обратите внимание, что при появлении лишние протоны сразу же поглощаются молекулами гемоглобина, поэтому их содержание не достигает критического уровня. Заодно и тканям выгода: больше кислорода покидает гемоглобиновые носители, чем если бы они не связывались с протонами.

Легкие: H^+ комбинируется с HCO_3^- и способствует высвобождению CO_2

В легких происходят те же реакции, но в обратную сторону:



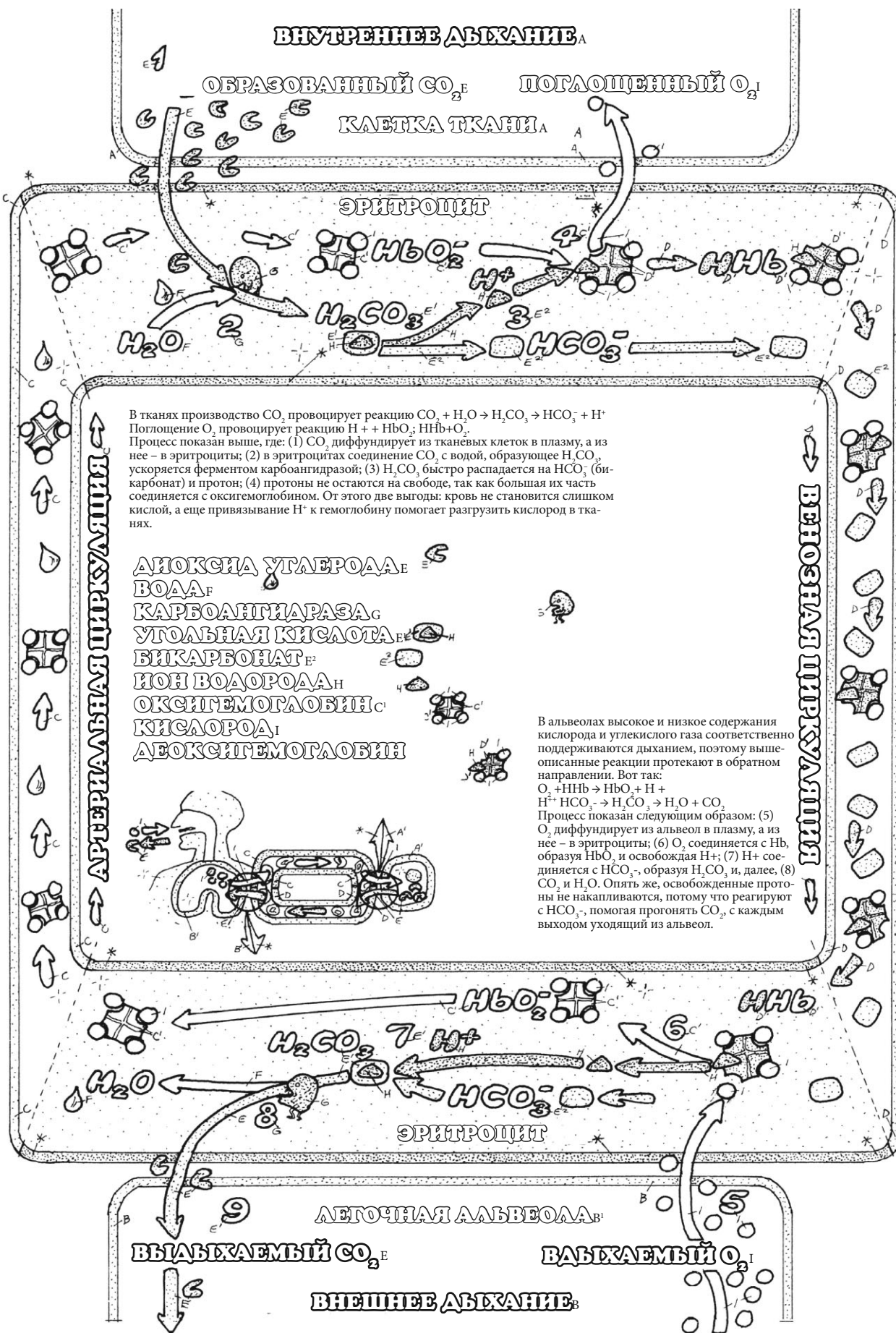
Первая реакция идет в указанном направлении, поскольку: (1) в легких PO_2 высоко; (2) из тканей непрерывно поступает (по венам большого круга) большое количество HbH ; (3) при появлении лишних протонов их тут же поглощает вторая реакция. Вторая реакция идет в указанном направлении, поскольку: (1) первая реакция непрерывно добавляет протонов; (2) из тканей непрерывно поступает большое количество HCO_3^- ; (3) дыхание поддерживает низкую концентрацию CO_2 .

Так что протоны, сперва казавшиеся головной болью, на деле очень полезны: в тканях сгружают O_2 с гемоглобина, в легких выгоняют CO_2 из бикарбоната. Свободных протонов не накапливается, поскольку HbH и HCO_3^- пасуют их друг другу, словно "горячую картошку".

ЗАДАНИЯ: O_2 (В) отмечайте тем же цветом, что и на предыдущих иллюстрациях. Заметьте, что гемоглобин изображен двумя разными вещами: самосвалом и четырехместным плотиком.
1. Начните с графика справа сверху. Сначала закрасьте проценты и значения PO_2 на осях. Потом раскрасьте кривую и соотв. концентрации O_2 на картинке под графиком.

2. Раскрасьте пример для миоглобина (F).
3. Раскрасьте факторы, влияющие на кривую. Учтите, что в двух примерах самосвал должен быть раскрашен иным цветом.

ВНУТРЕННЕЕ ДЫХАНИЕ^A



В тканях производство CO_2 провоцирует реакцию $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. Поглощение O_2 провоцирует реакцию $\text{H}^+ + \text{HbO}_2 \rightarrow \text{Hb} + \text{O}_2$. Процесс показан выше, где: (1) CO_2 диффундирует из тканевых клеток в плазму, а из нее – в эритроциты; (2) в эритроцитах соединение CO_2 с водой, образующее H_2CO_3 , ускоряется ферментом карбоангидразой; (3) H_2CO_3 быстро распадается на HCO_3^- (бикарбонат) и протон; (4) протоны не остаются на свободе, так как большая их часть соединяется с оксигемоглобином. От этого две выгоды: кровь не становится слишком кислой, а еще привязывание H^+ к гемоглобину помогает разгрузить кислород в тканях.

В альвеолах высокое и низкое содержания кислорода и углекислого газа соответственно поддерживаются дыханием, поэтому вышеописанные реакции протекают в обратном направлении. Вот так:
 $\text{O}_2 + \text{Hb} \rightarrow \text{HbO}_2 + \text{H}^+$
 $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$
 Процесс показан следующим образом: (5) O_2 диффундирует из альвеол в плазму, а из нее – в эритроциты; (6) O_2 соединяется с Hb , образуя HbO_2 , и освобождая H^+ ; (7) H^+ соединяется с HCO_3^- , образуя H_2CO_3 , и далее, (8) CO_2 и H_2O . Опять же, освобожденные протоны не накапливаются, потому что реагируют с HCO_3^- , помогая прогонять CO_2 , с каждым выходом уходящий из альвеол.

Откуда берется дыхание? В отличие от сердечных или гладких мышц, мускулы, двигающие ребра, не имеют собственного ритмоводителя. Задача их сжатия целиком возложена на нервную систему. Две системы нейронов управляют дыханием: (1) за *сознательный контроль* отвечает кора головного мозга, за (2) *бессознательный же – дыхательные центры нижних отделов мозга*: варолиева моста и продолговатого мозга.

АВТОМАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Нейроны продолговатого мозга создают простейший ритм бессознательного дыхания, посылая участвующим в дыхании мышцам толчки импульсов примерно 12–15 раз в минуту. Другие нейроны, способные посылать импульсы дыхательным мышцам, как правило, бездействуют, активируясь лишь при учащенном дыхании, какое бывает при больших нагрузках.

Несколько факторов воздействуют на дыхательные центры. Рецепторы растяжения, реагируя на чрезмерное раздувание легких, посылают импульсы центрам продолговатого мозга, тормозя дыхание и защищая легкие от механических повреждений. Другие рефлексы инициируют рецепторы (проприорецепторы), расположенные в мышцах, сухожилиях и суставах, чувствительные к движению. Их импульсы побуждают дыхательные центры к работе, улучшая вентиляцию при нагрузках. Так как дыхание в основном нужно для сохранения уровня PO_2 , pH и PCO_2 в жидкостях тела, его успех не в последнюю очередь зависит от рефлексов, инициируемых низким PO_2 , низкой кислотностью и высоким содержанием углекислого газа в плазме.

ХИМИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ (PCO_2 , PO_2 И pH)

PCO_2 наиболее важно. Дыханием управляют рефлексы, отвечающие на химический состав крови. Наиболее важно здесь парциальное давление CO_2 . При любом его повышении в плазме (что бывает при ускорении обмена веществ) организм отвечает ускорением вентиляции, возвращающим PCO_2 в норму. Напротив, при падении PCO_2 вентиляция замедляется, давая CO_2 накопиться для естественного восстановления парциального давления. Этот механизм очень чувствителен и точен; повышение PCO_2 в артериях всего на 1 мм рт. ст. повысит объем воздуха, вдыхаемого в минуту, примерно на 3 литра. При обычном для человека времяпрепровождении PCO_2 в артериях не колеблется более чем на 3 мм рт. ст.

Хеморецепторы в головном мозге опосредованно отвечают на PCO_2 , используя свойства H^+ . Ответа на PCO_2 опосредован особенными участками передней поверхности продолговатого мозга, называемыми центральными хеморецепторами. Анатомически они отличаются от дыхательных центров и омываются спинномозговой жидкостью, отделенной от крови гемато-энцефалическим барьером (т.е. мембранами капилляров, хорошо пропускающими O_2 , CO_2 и воду, но сильно задерживающими прохождение большей части других веществ). Местное воздействие на них протонами резко повышает частоту дыхания. Связь с PCO_2 проистекает из того, что CO_2 легко просачивается через барьер в спинномозговую жидкость, где преобразуется в HCO_3^- и H^+ . Повышение (падение) уровня PCO_2 приводит к повышению (падению) концентрации в ней протонов. Уровень CO_2 в крови влияет на дыхание своим воздействием на количество протонов в спинномозговой жидкости. (Воздействие CO_2 в артериях намного сильнее, чем воздействие находящихся в них же протонов; вероятно, по той причине, что CO_2 легче пройти барьер.)

Периферические хеморецепторы отвечают на понижение PO_2 и pH.

Когда PO_2 в артериях падает очень низко, компенсаторное увеличение вентиляции работает на восстановление его прежнего уровня. Посредником тут выступает рефлекс, начинающийся с рецепторов PO_2 , которые называются *периферическими хеморецепторами* и расположены рядом с дугой аорты, а также местом бифуркации (раздвоения) сонных артерий. Известные как *аортальные* и *каротидные тельца*, они представляют собой тканевые узелки, содержащие нейроэпителиальные клетки, связанные с чувствительными нервами и щедро омываемые кровью. Падение PO_2 в питающей их артериальной крови вызывает активацию клеток. Так происходит по той причине, что в их мембранах существуют калиевые (K^+) каналы, закрывающиеся в ответ на низкое PO_2 . Как следствие, мембрана деполаризуется и открывает кальциевые (Ca^{2+}) каналы, из-за чего начинает производиться нейромедиатор дофамин. Он раздражает чувствительные нервы, повышая частоту импульсов, отправляемых в дыхательный центр, который в ответ усиливает стимулы, направляемые дыхательным мышцам, что приводит к усилению вентиляции. Обычно PO_2 в альвеолярной крови можно понизить до срабатывания рефлекса, поэтому не похоже, чтобы он играл серьезную роль в повседневной вентиляции. В тех случаях, когда PO_2 артериальной крови заметно понижено (менее 60 мм рт. ст.) – например, на большой высоте, при легочных заболеваниях или чрезмерно замедленном дыхании, – он становится важен.

Повышение концентрации протонов в плазме также усиливает вентиляцию. На деле различить воздействие протонов и углекислого газа трудно, так как реакция первых с бикарбонатом порождает CO_2 . Однако же опыты, в которых PCO_2 искусственно поддерживается на одном уровне, в то время как содержание протонов меняется, не оставляют сомнений, что протоны и сами по себе влияют на дыхание. Предположительно, данный ответ вызывают периферические хеморецепторы.

Может возникнуть конфликт ответов на PO_2 , PCO_2 и H^+ . В естественных условиях редко встречается, чтобы изменялось количество лишь одного вещества из трех влияющих на дыхание. С каждым изменением работы вентиляции следует ожидать изменений у всех трех. Из-за силы ответа на PCO_2 его воздействие практически всегда подавляет и временами скрывает остальные ответы. К примеру, при резком снижении PO_2 вдыхаемого воздуха периферические хеморецепторы спровоцируют повышение частоты дыхания, но оно же будет "выдувать" CO_2 , понижая его парциальное давление в крови. Понижение PO_2 учащает дыхание, но пониженное, как следствие, PCO_2 тормозит его. Два стимула противоречат друг другу. В итоге дыхание не так учащается, как могло бы, если бы PCO_2 оставалось неизменным. В некоторых случаях газы действуют сообща. Как понижение PO_2 , так и повышение PCO_2 усиливают вентиляцию, но вследствие неких причин общий ответ выходит сильнее, чем если сложить воздействия обоих факторов по отдельности.

PCO_2 и PO_2 почти не изменяются в ходе нагрузок. Можно предположить, что учащенное дыхание при больших нагрузках вызывает пониженное артериальное PO_2 и повышенное PCO_2 , но на самом деле это не так. Тщательные измерения показывают, что парциальные давления обоих газов остаются практически неизменными при физической активности и едва ли могут сильно влиять на вентиляцию. Каким-то образом вентиляция идет в ногу с обменом веществ, чтобы CO_2 устранился из организма не медленнее, чем производится, а пополнение кислородом происходило не медленнее, чем его поглощение. Как это в точности работает, текущие достижения науки не в состоянии объяснить.

ЗАДАНИЯ: D (плазму крови в левой части второго уровня) раскрасьте красным.

1. Начните с верхнего уровня.
2. Закрасьте средний уровень, изображающий управление CO_2 дыханием, начав с кровеносного сосуда в левом верхнем углу и далее по часовой стрелке. Кривая, наложенная на ребра внизу, – диафрагма, мышца, участвующая в дыхании, как и межреберные.

3. Закрасьте нижний уровень, начав с левого верхнего угла и продолжая по часовой стрелке, но не закрашивая иллюстрацию с правого края страницы. Учтите, что номера 1 и 2 (но не их названия) закрашиваются серым.
4. Закрасьте схематического изображение всего этого справа внизу.

ВЕНТИЛЯЦИЯ



Количество воздуха, входящее в легкие и выходящее из них за минуту, называется легочной вентиляцией, иногда – минутным объемом дыхания. Его повышают увеличение объема вдоха, учащение дыхания или оба фактора вместе.

КОНТРОЛЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ CO_2 И H^+

МЕТАБОЛИЗМ

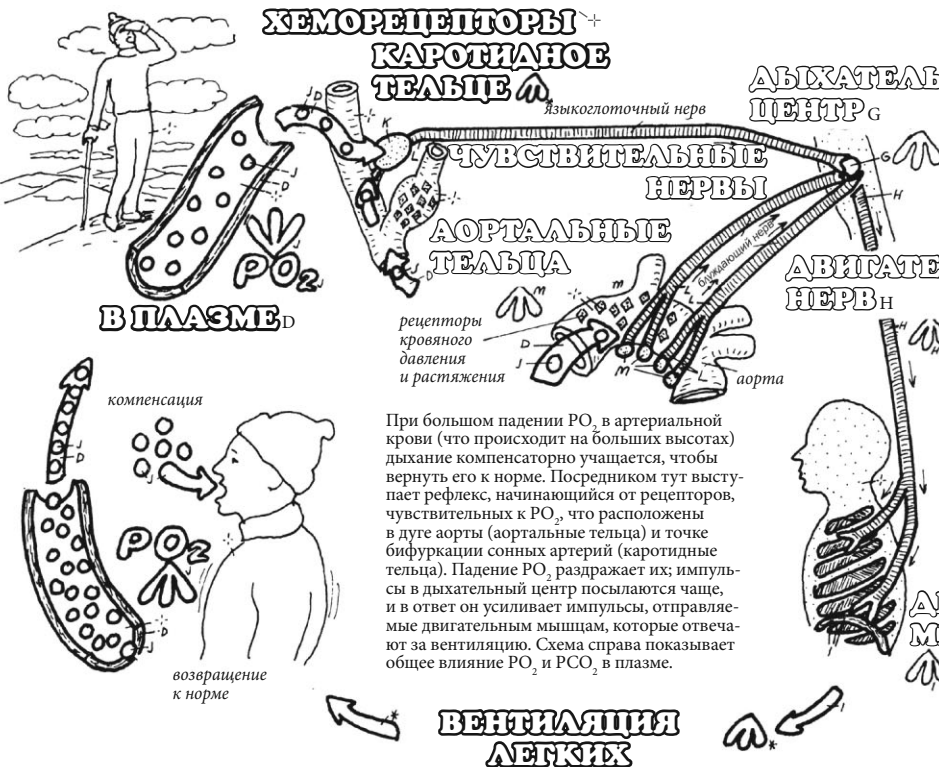


Ускорение обмена веществ сопровождается ускорением дыхания. В ответе за это PCO_2 в плазме. При любом его повышении (что происходит при ускоренном обмене веществ) дыхание в ответ ускоряется, стремясь возратить PCO_2 к нормальному уровню. CO_2 с легкостью проходит в спинномозговую жидкость, превращаясь в HCO_3^- и H^+ . Специфические участки передней поверхности продолговатого мозга реагируют на повышение уровня H^+ и стимулируют дыхательный центр, чтобы тот повысил частоту и глубину дыхания.

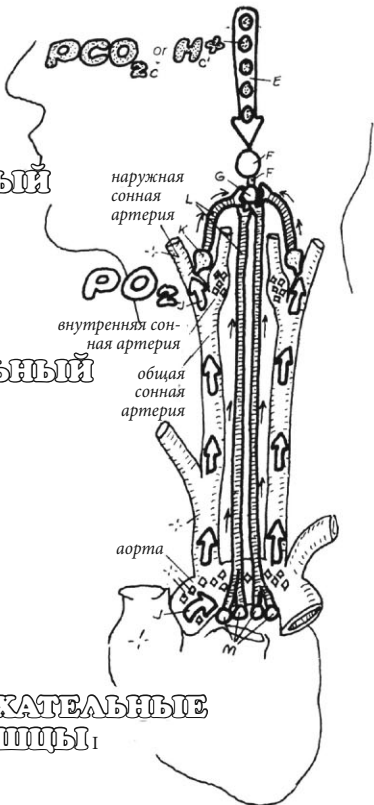
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ХЕМОРЕЦЕПТОР



РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ O_2 ПОСРЕДСТВОМ



При большом падении PO_2 в артериальной крови (что происходит на больших высотах) дыхание компенсаторно учащается, чтобы вернуть его к норме. Посредником тут выступает рефлекс, начинающийся от рецепторов, чувствительных к PO_2 , что расположены в дуге аорты (аортальные тельца) и точке бифуркации сонных артерий (каротидные тельца). Падение PO_2 раздражает их; импульсы в дыхательный центр посылаются чаще, и в ответ он усиливает импульсы, отправляемые двигательным мышцам, которые отвечают за вентиляцию. Схема справа показывает общее влияние PO_2 и PCO_2 в плазме.



Гипоксия – состояние, при котором тканям не хватает кислорода. В большинстве случаев острого кислородного голодания на мозге оно сказывается в первую очередь. Если, предположим, в самолете, летящем выше 15 километров, произойдет внезапная разгерметизация (и летящий в нем будет без кислородной маски), PO_2 вдыхаемого воздуха упадет менее 20 мм рт. ст., сознание пропадет в течение 20 секунд, а через 4–5 мин. последует смерть. Менее острая гипоксия также влияет на мозг, вызывая поведение, свойственное пьяному, как-то: замедление реакции, сонливость, потерю ориентации в пространстве и головную боль. Другие, не психические, симптомы гипоксии включают потерю аппетита, тошноту, рвоту и учащенное сердцебиение. Кислородное голодание разделяют на четыре вида, в зависимости от причины.

СОБСТВЕННО ГИПОКСИЯ: СНИЖЕНИЕ PO_2 АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ

Собственно гипоксией называют понижение PO_2 в крови артерий. Бывает у здоровых людей, дышащих атмосферным воздухом на большой высоте, где содержание O_2 в атмосфере низкое, и у больных легочными недугами вроде пневмонии. Симптомы "горной болезни" отмечаются у многих в течение ближайших суток после достижения большой высоты и включают в себя головную боль, раздражительность, бессонницу, одышку, тошноту и усталость. Проходят в течение 4–8 дней благодаря процессу, называемому *акклиматизацией* (приспособлением к климату).

Дыхание становится глубже. Акклиматизация начинается с усиления вентиляции, вызываемого низким содержанием кислорода в артериях. Поначалу оно небольшое, так как усиление выводит из организма CO_2 , что снижает стимулирующее воздействие PCO_2 на дыхание. Однако в течение последующих четырех дней вентиляция постепенно усиливается по мере ослабления реакции центрального хеморецептора на низкое PCO_2 . Основания для постепенного снижения чувствительности неясны.

Почки выводят больше бикарбоната. Уменьшением стимулирующего дыхания воздействия проблемы, вызванные низким PCO_2 не ограничиваются. Падение уровня углекислого газа также сдвигает влево реакцию:



Реакция поглощает протоны, вызывая алкалоз (защелачивание) жидкостей тела (см. илл. 63). К счастью, этот вопрос также решится в ближайшие дни, теперь уже почками, выделяющими больше HCO_3^- , восполняя потери бикарбоната и возвращая реакцию в равновесие (см. разворот 64).

2,3-дифосфоглицерата кислоты становится больше. При акклиматизации эритроциты выделяют больше 2,3-дифосфоглицерата. Вспомните (разворот 54), что 2,3-ДФГ понижает аффинитет гемоглобина к O_2 (сдвигая кривую насыщения вправо), чтобы он отдавал тканям больше кислорода. Перестроение происходит в течение первого дня. Однако при острой гипоксии данный механизм не слишком полезен, потому как пониженная аффинность затрудняет связывание кислорода с гемоглобином в легких.

Усиливается эритропоэз. В первые дни акклиматизации также повышается количество красных кровяных телец. В результате содер-

жание гемоглобина в крови повышается вместе с возможностями крови по переносу кислорода, несмотря на его низкое парциальное давление. Производство эритроцитов костным мозгом стимулирует гормон эритропоэтин, выделяющийся почками в ответ на недостаточное поступление кислорода (см. разворот 143). Хотя объемы производства эритроцитов начинают повышаться после двух-трех дней кислородного голодания, на полное перестроение может потребоваться несколько недель.

Усиливается васкуляризация. Долгосрочная акклиматизация также включает *появление новых капилляров*, таким образом уменьшая путь, который должен проделать кислород от крови до тканевых клеток. Содержание гемоглобина в мышцах, количество митохондрий и содержание в тканях окислительных ферментов также повышаются.

В общем, акклиматизация помогает снабжать кислородом ткани следующими методами: (1) повышением количества O_2 в крови путем усиления вентиляции; (2) повышением возможностей крови по переноске O_2 путем увеличения количества эритроцитов; а также (3) упрощением доставки O_2 в ткани путем ответа на 2,3-ДФГ и выращивания новых капилляров.

АНЕМИЧЕСКАЯ ГИПОКСИЯ: НЕДОСТАТОК ГЕМОГЛОБИНА

Анемическая гипоксия происходит, когда внутриартериальное PO_2 в норме, но гемоглобина для транспортировки O_2 не хватает. Нормальное PO_2 означает отсутствие либо крайне незначительную стимуляцию со стороны периферийных хеморецепторов. Впрочем, компенсаторного повышения 2,3-ДФГ часто хватает, чтобы справиться с нехваткой кислорода в покое. А вот при нагрузках возникают трудности, так как способность увеличить поставки O_2 задействованным тканям ослаблена. Анемия бывает разная: у одних возникает из-за питания (например, *дефицита железа*), у других наследуется (*серповидно-клеточная анемия*). Симптомы анемической гипоксии встречаются и при отравлении угарным газом, поскольку он конкурирует с O_2 за места связывания на молекулах гемоглобина, снижая количество участков для транспортировки O_2 (аффинность гемоглобина к угарному газу примерно в 200 раз выше, чем к кислороду). Положение усугубляет и нежелание гемоглобина, "избежавшего заражения" окисью углерода, расставаться со своим кислородом ради питания тканей.

ЗАСТОЙНАЯ ГИПОКСИЯ: ПЛОХОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

При застойной (ишемической) гипоксии уровни PO_2 и гемоглобина в норме, но снабжению тканей препятствуют нарушения кровообращения. Особенно это сказывается на сердце и почках во время шока и при хронической сердечной недостаточности может фатально повлиять на печень и даже головной мозг.

ГИСТОТОКСИЧЕСКАЯ ГИПОКСИЯ: ПЛОХАЯ УТИЛИЗАЦИЯ

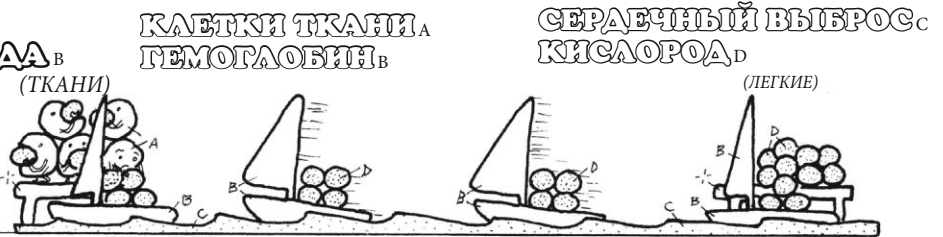
Гистотоксическая гипоксия возникает при отравлении тканевых клеток, не дающем перерабатывать кислород, невзирая на то, что поступает он в достаточном объеме. Наиболее часто встречается при отравлениях цианидами, подавляющими окислительные ферменты.

ЗАДАНИЯ: O_2 (D) закрасивайте тем же цветом, что ранее.

1. Начните с верхнего уровня, закрасив все четыре составляющие (A-D); продвигайтесь справа налево, начав с погрузки O_2 на лодку, обозначающую гемоглобин.
2. Раскрасьте два рисунка слева, иллюстрирующие гипоксическую гипоксию. Затем раскрасьте материал, связанный с акклиматизацией.
3. Раскрасьте остающиеся рисунки по видам гипоксии; закрасивать нужно только имеющие значение детали.

НОРМАЛЬНЫЙ ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА В

O_2 грузится из легких (с портового причала) на молекулы гемоглобина (лодки), которые движутся по крови (течению) до тканей, где O_2 выгружается.



СОБСТВЕННО ГИПОКСИЯ

При недостаточном уровне O_2 или повышении его переработки тканями возникает гипоксия. Гипоксия бывает разная; часто встречается, например, гипоксическая, появляющаяся при пониженном содержании O_2 в крови (скажем, на большой высоте).

СИМПТОМЫ ГОРНОЙ БОЛЕЗНИ



ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ



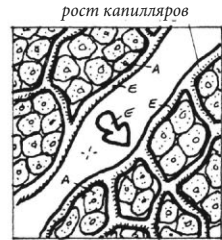
ВЫСОТНАЯ АККЛИМАТИЗАЦИЯ

КРАТКОСРОЧНАЯ (МИНУТЫ ИЛИ ДНИ)
ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ
ЭКСКРЕЦИЯ БИКАРБОНАТА
ГЕМОГЛОБИН
ВЫСВОБОЖДЕНИЕ O_2



Компенсаторные ответы на кислородное голодание включают усиление вентиляции при помощи повышенного выделения бикарбоната, увеличение числа мест для переноса кислорода путем производства дополнительных эритроцитов и упрощенный доступ O_2 ко тканям при помощи ответа на 2,3-ДФ.

ДОЛГОСРОЧНАЯ (ДНИ И МЕСЯЦЫ)
ЭРИТРОЦИТЫ
ГЕМОГЛОБИН
РОСТ



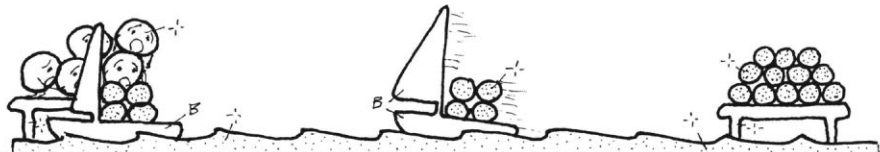
СОБСТВЕННО ГИПОКСИЯ

При собственно гипоксии клетки, кровообращение и содержание Hb в порядке, но не хватает поступления O_2 - в каждой лодке всего по три молекулы вместо четырех.



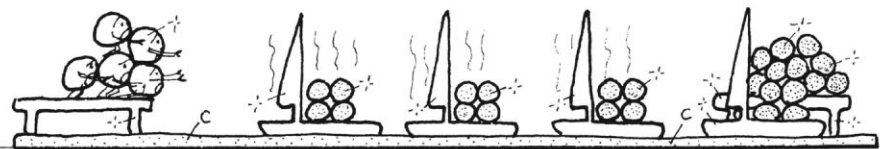
АНЕМИЧЕСКАЯ ГИПОКСИЯ

При анемической гипоксии не хватает гемоглобина - недостаточно лодок.



ЗАСТОЙНАЯ ГИПОКСИЯ

При застойной (ишемической) не справляется кровообращение - нет течения.



ГИСТОТОКСИЧЕСКАЯ ГИПОКСИЯ

При гистотоксической гипоксии O_2 поступает в должном объеме, но клетки не могут его переработать (как бывает при отравлении цианидами).



Почки вырабатывают мочу. Даже в состоянии покоя почки, составляющие менее 0.5% от массы тела, получают целых 25% сердечного выброса! Каждую минуту около 1300 мл крови входит в них по *почечным артериям* и, оставив 1–2 мл, выходит по *почечным венам*, в то время как остаток преобразуется в мочу, выходя через мочеточник. К чему все это (требовать целую четверть от кровоснабжения организма) ради жалких двух миллилитров мочи? Что в ней и чем она так важна?

На первый взгляд, ее состав не впечатляет: вода, соль, немного кислоты и разные отходы жизнедеятельности вроде мочевины. Что должно впечатлять, так это свойство ее состава и количества *изменяться* для компенсации любых отклонений в объеме и составе жидкостей организма. Состав, как можно догадаться, определяет не поглощенное через рот, но то, что фильтруют почки. Хотя желудочно-кишечный тракт как будто устроен специально для наибольшего впитывания полезных веществ из пищи, в регуляции он участвует меньше всех. Почки – вот стражи нашего организма: они переделывают состав жидкостей организма по пятнадцать раз в день. При обезвоживании они выделяют меньше воды; при закислении почки выделяют больше кислоты; при повышении уровня калия в организме почки выделяют больше K^+ . Словами Гомера Смита: "Наша внутренняя среда такова, потому что таковы наши почки".

ОБЩИЙ ВИД ПОЧКИ

Размером каждая почка примерно со сжатый кулак. Они прилегают к задней брюшной стенке над самой поясницей. Их внешний покров, называющийся *капсулой*, тонок, но в то же время прочен и волокнист. Если его разрезать, взору предстанут две области, внешняя (*корковая*) и внутренняя (*мозговая*). Рассмотрение под микроскопом покажет рабочую единицу почки, нефрон. В каждой почке их около миллиона, они представляют собой сложные трубчатые структуры длиной порядка 45–65 мм и 0,05 мм в ширину, стенки которых состоят из одного слоя эпителиальных клеток.

НЕФРОНЫ

Нечто вроде воронки диаметром в две десятых миллиметра, называющееся *боуеновой капсулой*, – так выглядит верхний конец нефрона. Они находятся исключительно в корковом веществе почек. Жидкость утекает из капсулы через трубочку, ведущую в следующий отдел, *проксимальный каналец*, извитой вначале, а затем прямо уходящий в мозговое вещество. Проксимальным он называется потому, что расположен рядом с началом нефрона (боуеновой капсулы). Далее жидкость попадает в длинную и тонкую трубку, уходящую еще дальше в мозговое вещество. Это нисходящая часть *петли Генле*. В самой нижней точке трубка резко поворачивает вверх, образуя изгиб в форме шпильки, и устремляется обратно

в корковое вещество, к концу подъема становясь значительно толще. В корковой части восходящее колено петли переходит в дистальный каналец, а он в конце концов высвобождает жидкость в *собирающую трубочку*, каждая из которых обслуживает несколько нефронов.

Встречаются два основных типа нефронов. Первые, кортикальные, начинаются во внешних слоях коркового вещества и отличаются короткими петлями Генле, достигающими только ближних частей мозгового вещества. Другие же, примерно 15% от общего числа, начинаются ближе к мозговому веществу и называются юкстамедуллярными. У них петли Генле очень длинные, достигающие глубин мозгового вещества почки; они важны для обеспечения сбережения воды.

СОБИРАТЕЛЬНЫЕ ТРУБОЧКИ

Отдельные трубочки сливаются в более толстые, и так несколько раз, пока несколько самых крупных трубок не опорожнятся в еще более широкую *почечную лоханку*. Жидкость в ней – моча. Почечная лоханка оканчивается мочеточником, ведущим из каждой почки в мочевой пузырь, где моча хранится до опорожнения пузыря через мочеиспускательный канал.

КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ НЕФРОНОВ:

ДВА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ КАПИЛЛЯРНЫХ РУСЛА

Кровоснабжение нефронов можно назвать особенным, потому что оно состоит из двух последовательных капиллярных русел. У каждой капсулы свое русло, известное под названием *клубочек*. (Иногда в определение вместе с капиллярами включают и саму капсулу.) Сосуд, наполняющий клубочек кровью, называется *афферентной артериолой*. Из клубочка кровь уходит не по вене; она входит в другую артериолу, эфферентную, проводящую кровь ко второму капиллярному руслу – *перитубулярным капиллярам*. Они так переплетены, что трудно разобрать, от какой эфферентной артериолы отошел каждый; возможно, что каждый нефрон питают кровью несколько артериол. Эфферентные артериолы, снабжающие юкстамедуллярные нефроны, практически так же образуют перитубулярные капилляры, но не только – еще от них отходят прямые трубки, вслед за петлями Генле уходящие вглубь мозгового вещества, поворачивающиеся у изгибов и поднимающиеся обратно. Они называются прямыми сосудами микроциркуляторного русла почек; такое их устройство важно для сохранения воды.

К тому времени, как жидкость в нефронах попадет по собирающим трубкам в лоханку, она становится полноценной мочой. Иллюстрации к развороту 59 показывают, как жидкость просачивается из капилляров клубочка в боуенову капсулу, откуда уходит в трубопровод, где обрабатывается эпителиальными клетками всех труб, через которые проходит по пути к лохани, понемногу преобразуясь в мочу.

ЗАДАНИЯ: А – красным, В – синим, R – фиолетовым, Н – желтым. J и T раскрашивайте темным цветом.

1. Начните с разреза почки в правом верхнем углу. Раскрасьте вид, показывающий расположение двух основных типов нефронов. Учтите, что их размеры сильно преувеличены ради построения схемы.

2. Раскрасьте увеличенный разрез почки в правом нижнем углу. Начните с входа крови (A¹) в самом низу и закрасьте артерии с артериолами. Обратите внимание, что у афферентной и эфферентной артериол цвета другие (P и Q), дабы отличить их от остальных сосудов. Закрасьте все кровеносные сосуды, прежде чем взяться за сам нефрон – от K до O.

3. Раскрасьте нижнюю левую схему клубочка и течения фильтрата по нефрону. Начните с боуеновой капсулы (K).

ПОЧЕЧНАЯ АРТЕРИЯ А

ПОЧЕЧНАЯ ВЕНА В

ПОЧКИ С

КАПСУЛА С

КОРКОВОЕ ВЕЩЕСТВО D

МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО E

ПОЧЕЧНАЯ ЛОЖАНКА F

МОЧЕТОЧНИК G

МОЧА H

МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ I

НЕФРОН J

БОУМЕНОВА КАПСУЛА K

ПРОКСИМАЛЬНЫЙ КАНАЛЕЦ L

ПЕГЛА ГЕНЛЕ M

ДИСТАЛЬНЫЙ КАНАЛЕЦ N

СОБИРАТЕЛЬНАЯ ТРУБОЧКА O

АРТЕРИЯ A'

АРТЕРИОЛА A''

АФФЕРЕНТНАЯ АРТЕРИОЛА B'

ЭФФЕРЕНТНАЯ АРТЕРИОЛА B''

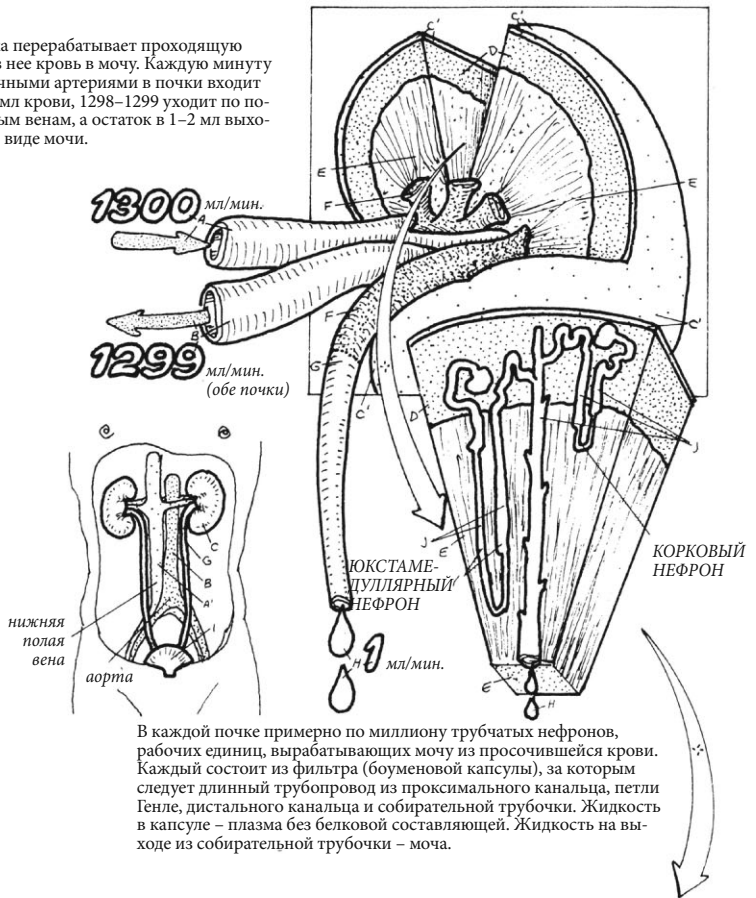
ПЕРИТУБУЛЯРНЫЙ КАПИЛЛЯР C'

ПРЯМЫЕ СОСУДЫ C''

МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯТОРНОГО

РУСЛА ПОЧЕК R'

Почка перерабатывает проходящую через нее кровь в мочу. Каждую минуту почечными артериями в почки входит 1300 мл крови, 1298-1299 уходит по почечным венам, а остаток в 1-2 мл выходит в виде мочи.



В каждой почке примерно по миллиону трубчатых нефронов, рабочих единиц, вырабатывающих мочу из просочившейся крови. Каждый состоит из фильтра (боуменовой капсулы), за которым следует длинный трубопровод из проксимального канальца, петли Генле, дистального канальца и собирательной трубочки. Жидкость в капсуле - плазма без белковой составляющей. Жидкость на выходе из собирательной трубочки - моча.

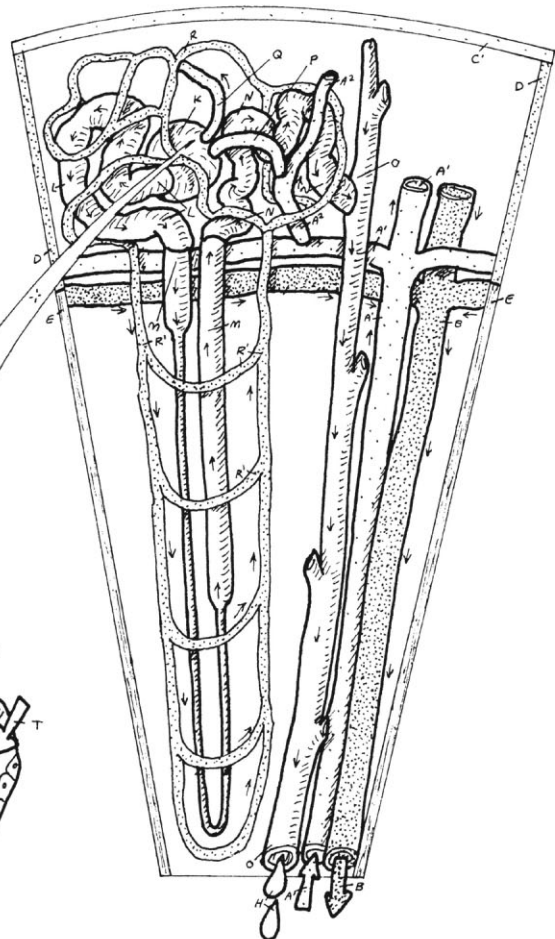
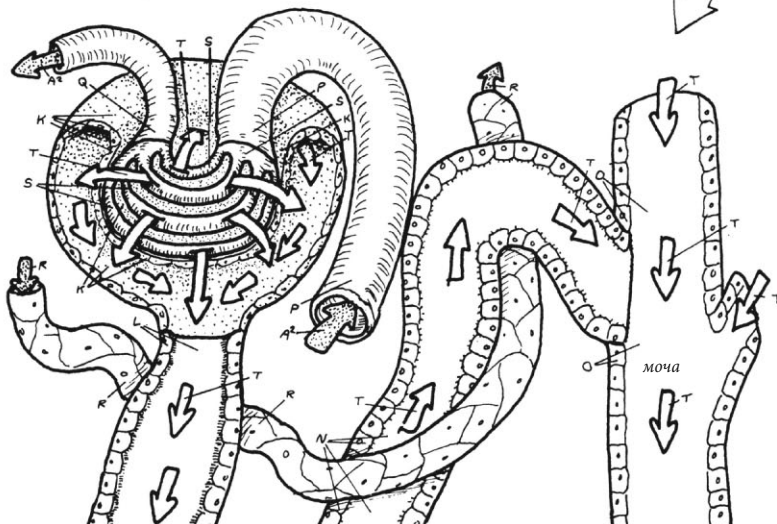
Кровоснабжение нефронов (см. справа) состоит из двух последовательных капиллярных русел. Приносящая артериола питает кровью клубочек (внизу), лежащий в боуменовой капсуле. Оттуда кровь протекает по выносящей артериоле, выходящей в перитубулярные капилляры, снабжающие канальцы в корковом веществе. Мозговое вещество снабжают ответвления выносящих артериол, отвечающих за юкстамедуллярные нефроны. Они, называющиеся прямыми сосудами микрогемоциркуляторного русла почек, проникают в мозговое вещество, проходят по петле Генле, повторяя ее изгиб, и возвращаются в кору.

КЛУБОЧЕК

ФИЛЬТРАТ T

БОУМЕНОВА КАПСУЛА K

Жидкость фильтруется из клубочка в капсулу нефрона. После этого фильтрат проходит весь трубопровод до собирательной трубочки. В процессе он лишается питательных веществ и большей части жидкости; химический состав остатка непрерывно меняется, пока он не дойдет в виде мочи до конца собирательной трубочки.



К тому времени, как жидкость попадет из нефрона по собирательной трубке в лоханку, она станет мочой. А что она представляет собой внутри нефрона и как туда попадает? Подсказка кроется в необычном способе кровоснабжения почек. Редко бывает, чтобы капиллярное русло (*клубочек*) вело в артериолу (*эфферентную*), которая, в свой черед, уходит в другое капиллярное русло (*перитубулярные капилляры*). Давление в типичном капилляре, расположенном в любой другой точке организма, начинается с 35 мм рт. ст. (*примерно*) и внутри падает на 20 мм, пока не достигнет 15 мм рт. ст. на выходе в вену. Если бы капилляры клубочка были типичными, давление крови, попадающей в эфферентную артериолу, составляло бы 15 мм ртутного столба, чего вряд ли хватит для прохождения узкой артериолы. Следовательно, давление в капиллярах почек нетипично.

КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ: ВЫСОКОЕ В КЛУБОЧКЕ, НИЗКОЕ В ПЕРИТУБУЛЯРНЫХ КАПИЛЛЯРАХ

Данных, позволяющих судить о нормальном давлении в крови почек человека, нет, и даже при опытах на животных трудно получить точные данные, так как замеры мешают наркозу, хирургическая травма и кровопотеря. Самые точные данные из доступных (по наблюдениям у собак, обезьян и крыс) позволяют судить, что давление в клубочке довольно высокое, около 50 мм рт. ст. При прохождении клубочка оно падает незначительно, всего лишь на несколько миллиметров; по-видимому, сопротивление в капиллярах клубочка низкое. Но, как и у любой артериолы, сопротивление эфферентной весьма серьезно: к попаданию в перитубулярные капилляры давление крови снижается до 15 мм рт. ст.

Клубочковая фильтрация: в нефрон проходит ультрафильтрат плазмы крови. Какой физиологический смысл имеют вышеописанные отклонения в давлении? Давление в клубочке неестественно высоко, а в перитубулярных сосудах неестественно низко. Возможность просачивания жидкости сквозь капиллярные стенки зависит от разницы *кровяного давления* в капиллярах и *онкотического*, так что высокое давление в клубочке стимулирует *фильтрацию* жидкости, происходящую в его капиллярах, и то, что жидкость в капсуле – *фильтрат* плазмы крови (т. е. жидкость, которую можно получить из крови, пропустив ее сквозь пористый фильтр; в данном случае сквозь пористые стенки капилляров). Опыты подтверждают эту догадку. Жидкость в истоке нефрона не переносится туда направленными действиями каких-либо клеток; часть плазмы попросту отделяется от белков и клеток простой фильтрацией.

Высокое давление и высокая проницаемость обеспечивают клубочковую фильтрацию. Фильтрация небольшой части плазмы – первый шаг преобразования ее в конечный продукт, мочу. По мере ее течения вдоль клеток, из которых состоит весь трубопровод-нефрон, те забирают из жидкости некоторые вещества, *возвращая* их в кровь, текущую в перитубулярных капиллярах; данный процесс называется *реабсорбцией* (обратным всасыванием). И наоборот, некоторые вещества могут быть забраны из крови и добавлены в жидкость, текущую внутри нефрона,

посредством так называемой *секреции* (выделения). Клубочковая фильтрация с последующими реабсорбцией и секрецией – основные процессы, при помощи которых почки регулируют внутреннюю среду организма.

Форма воронки позволяет *боуеновой капсуле* собирать фильтрат и выводить в отверстие проксимального канальца. На пути к канальцу жидкость, берущаяся из крови, должна пройти три преграды: (1) тонкий слой клеток капиллярной стенки (эндотелий); (2) *базальную мембрану*, связанную с капилляром; и (3) слой эпителия, образующий капсулу. Эндотелий капилляра полон просветов, *проницаемых* для большинства молекул, но не для клеток. Базальная мембрана и внешние стороны обоих клеточных слоев устланы гликопротеинами с мощным отрицательным зарядом. У клеток последней преграды – той части эпителия капсулы, что соприкасается с капиллярами, – особенное строение. Их называют подоцитами. Подоциты вытягивают так называемые *ножки* (*подиш*), переплетающиеся с подиями других клеток. Между ними остаются пустоты – щели. Фильтрация сквозь просветы капилляров, через базальную мембрану и щели не препятствует прохождению мелких молекул солей, глюкозы, аминокислот. С повышением размера молекулы начинают встречать сопротивление, зависящее от размера, формы и электрического заряда. Нейтральные молекулы размера, встречающегося в плазме белка альбумина, могут с некоторым трудом, но пройти все границы. А вот альбумину с отрицательным зарядом не даст пройти такой же заряд базальной мембраны и клеточных слоев.

В капиллярах клубочка не только высокое давление, их стенки более проницаемы для жидкостей. Оба свойства способствуют фильтрации. Из этих капилляров уходит в двадцать раз больше жидкости, чем из обычных капилляров, то есть в нефрон попадает целых двадцать процентов. Потеря жидкой части повышает концентрацию остающихся белков. К моменту попадания в эфферентную артериолу и перитубулярные канальцы, онкотическое давление (давление белков плазмы) повышается с нормального значения в 25 мм рт. ст. до 30 мм рт. ст.

НИЗКОЕ ДАВЛЕНИЕ БЛАГОПРИЯТСТВУЕТ ПЕРИТУБУЛЯРНОЙ РЕАБСОРБЦИИ

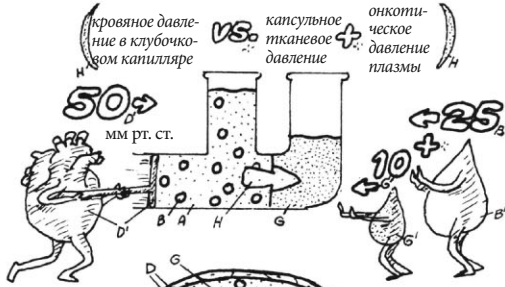
Точно так же, как высокое давление подготавливает клубочек к фильтрации, низкое давление в перитубулярных капиллярах помогает обратному всасыванию жидкости по всей их длине. Из тканевых пространств вещества вытягивает в основном осмотическое давление белков плазмы, которое, как мы знаем, в перитубулярных капиллярах повышенное. Так как противостоящее давление фильтрации (крови в капиллярах) низкое, перитубулярные капилляры отлично приспособлены для обратного поглощения жидкости из окружающей среды. Однако это все справедливо только для реабсорбции в капилляры из тканей. Реабсорбция из нефрона в ткани управляется более сложной связкой осмотических сил, зависящих от концентраций мелких растворимых молекул, в особенности хлорида натрия (NaCl). Они проходят стенки нефронов куда хуже, чем стенки капилляров, отчего их вклад в разницу осмотического давления становится весомым.

ЗАДАНИЯ: А – красным, G – голубым, H, J и L – темными цветами.

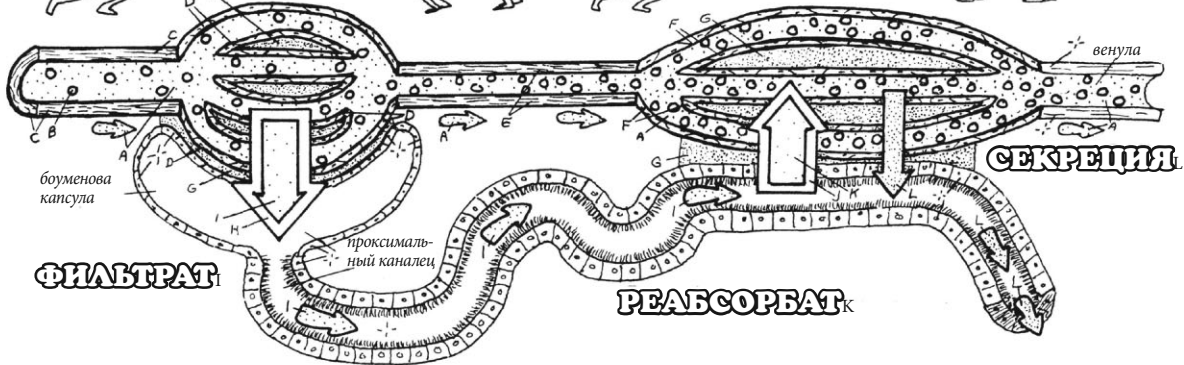
1. Начните со схемы фильтрации, реабсорбции, секреции, закрасьте горизонтальные кровеносные сосуды, кровь и белки плазмы, прежде чем перейти к схематическим рисункам выше.

2. Раскрасьте изображения почечного тельца, начиная со внешнего вида, от него перейдя на принципиальную схему, а вид изнутри оставив под конец. Учтите, что под щелями (P), указанными стрелочками, подразумеваются узкие пространства между клетками подоцитов (P).

ОБЩЕЕ ФИЛЬТРАЦИОННОЕ ДАВЛЕНИЕ Н



ОБЩЕЕ ДАВЛЕНИЕ РЕАБСОРБЦИИ J

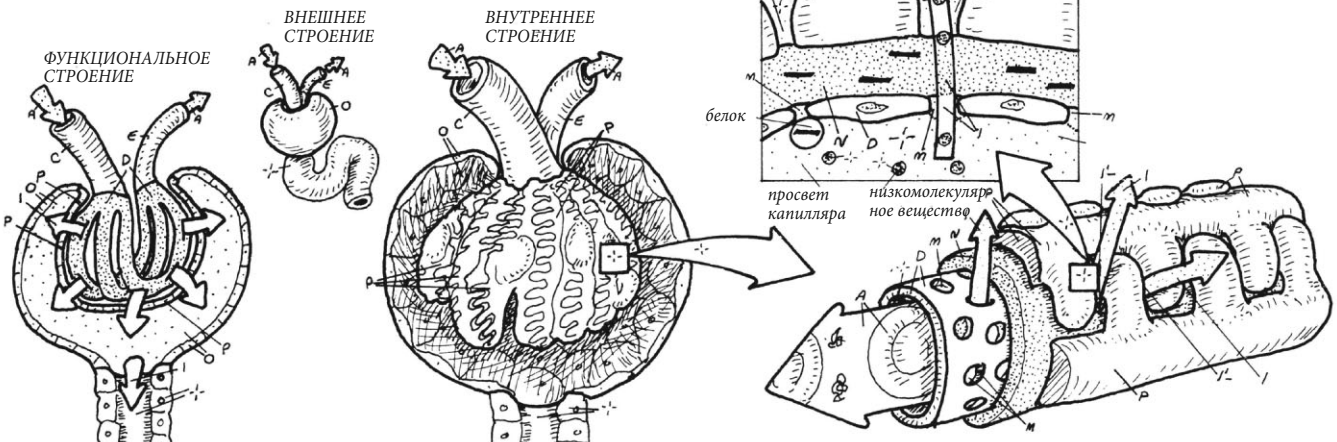


КРОВЬ А
БЕЛКИ ПЛАЗМЫ: ПРИНОСЯЩАЯ АРТЕРИОЛА С
ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ КАПИЛЛЯРЫ Д
ДАВЛЕНИЕ Д
ВЫНОСЯЩАЯ АРТЕРИОЛА Е
ПЕРИТУБУЛЯРНЫЕ КАПИЛЛЯРЫ F
ДАВЛЕНИЕ F
ТКАНЕВАЯ ЖИДКОСТЬ С
ДАВЛЕНИЕ С
ОНКОТИЧЕСКИЙ (ОСМОТИЧЕСКИЙ) ГРАДИЕНТ В

Клубочковая фильтрация происходит в капиллярах клубочка с их неестественно высоким давлением крови, тогда как сетевая реабсорбция происходит в перитубулярных капиллярах, где кровяное давление низкое. Фильтрация жидкости из капилляров клубочка повышает содержание белков плазмы в остающейся крови, что приводит к увеличению среднего онкотического давления в перитубулярных капиллярах на несколько мм рт. ст. В типичном капилляре клубочка давление крови равно 50 мм рт. ст., ткани – 10, а онкотическое давление в среднем составляет 25 мм рт. ст. Итоговое давление фильтрации: $50 - (10 + 25) = 15$ мм рт. ст. В типичном перитубулярном капилляре давление крови – 15, давление ткани мало (предположительно 2), а онкотическое в среднем равно 30 мм рт. ст. Итоговое давление реабсорбции: $(2 + 30) - 15 = 17$ мм рт. ст. Жидкость в боуменовой капсуле – кровь, но без форменных элементов и белков. При течении жидкости сквозь нефрон из нее могут извлекаться разные вещества и возвращаться в кровь, текущую по перитубулярным капиллярам, – это называется реабсорбцией. Другие вещества могут быть выведены из крови и добавлены к тому, что течет по нефрону, – это секрция.

ПОЧЕЧНОЕ ТЕЛЬЦЕ КЛУБОЧЕК Д

КАПИЛЛЯРНЫЕ ФЕНЕСТРАЦИИ М
БАЗАЛЬНАЯ МЕМБРАНА N
БОУМЕНОВА КАПСУЛА О
ПОДОЦИТ Р
ЩЕЛЕВАЯ ДИАФРАГМА I



Чтобы попасть из крови в нефрон, веществу нужно пройти два клеточных слоя и базальную мембрану, разделяющую их. Содержащиеся в крови клетки с белками слишком крупны, но более мелкие вещества могут пройти. В капиллярных стенках много легко проницаемых просветов. Базальная мембрана тоже легко проницаема; она имеет постоянный отрицательный заряд, отталкивающий белки плазмы (также заряженные отрицательно). В последнем клеточном слое, подоцитах, между клетками есть узкие щели. Подоциты входят в состав боуменовой капсулы.

Порядка 120 мл чистой плазмы каждую минуту фильтруется в нефроны. Если бы вся она выводилась из организма в виде мочи, то это произошло бы за какие-то 25 минут (3000 мл плазмы поделить на 120). А вместе с плазмой вышло бы все, что растворено в ней: глюкоза, аминокислоты, минералы, витамины и т. п. Читая данную страницу, вы служите живым свидетельством, что на деле все иначе. Сосуды забирают обратно большую часть жидкости – почти все полезные вещества и некоторые соли, – до того как фильтрат доберется до конца собирательной трубочки.

Нефрон в основном служит цели регуляции. Первая его задача – снизить объем отфильтрованной в него жидкости до приемлемых значений и вернуть полезные вещества. Основная часть работы достается проксимальному каналцу. Пока фильтрат достигнет его конца, две трети воды и почти все полезные вещества вернуться в кровь. Из отфильтрованных в нефрон 120 мл жидкости лишь 40 дойдет до петли с дистальным каналцем, где подвергнется лишь более тонкой обработке.

ТРУБЧАТЫЕ КЛЕТКИ АСИММЕТРИЧНЫ

Такой объем работы требует асимметричности трубчатых (тубулярных) клеток. Приглядитесь к нижней схеме: клеточная мембрана с внутренней стороны трубочки покрыта пальцевидными выростами – *микроворсинками*. Они напоминают щетку, отсюда и название мембраны: "щеточная каемка". На мембране, окружающей остальные три четверти клеточной поверхности, щетинки отсутствуют; она называется *базолатеральной* (см. разворот 2). У этих двух мембран *разные свойства* – белковое и ферментное наполнение, транспортные системы. Их разделяют плотные контакты, предотвращающие проникновение белков между мембранами. Базолатеральная мембрана похожа на мембраны других клеток – т. е. содержит много *натрий-калиевых насосов* и системы *облегченной диффузии* для глюкозы и аминокислот (см. развороты 9 и 10). У щеточной каемки их нет, зато есть другие.

АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ Na^+ ОБЕСПЕЧИВАЕТ РЕБСОРБЦИЮ ВОДЫ

Главной движущей силой жидкости в проксимальном каналце выступает активное перемещение натрия (через натрий-калиевые насосы), которое поддерживает его внутриклеточное содержание на вдесятеро (и даже более) меньшем уровне, чем вне клеток. Из-за того, что содержание натрия выше внутри каналца, нежели в эпителии, он движется в клетку, где его концентрация меньше, с помощью нескольких разных котранспортеров и контртранспортеров. Однако назад, внутрь каналца, он не вернется потому, что на щеточной каемке нет натриевых насосов; он может покинуть клетку только в сторону межклеточного пространства, через базолатеральную мембрану. В итоге натрий выходит из каналца в эпителиальную клетку, чтобы оказаться выведенным в межклеточное пространство, откуда он может диффундировать в перитубулярный капилляр. Иными словами, натрий реабсорбируется. Однако заряд у натрия положительный; он притягивает ионы с отрицательным зарядом, так или иначе увлекая их за собой. Поскольку хлорид – самый распространенный и легко перемещаемый из ионов, в кровь возвращается большое количество натрия и хлорида.

Оба иона вносят большую лепту в итоговые градиенты осмотического давления, связанные с каналцем. При каждом перемещении натрия и хлорида из каналца в межклеточное пространство, канал теряет две осмотически активные частицы, в то время как межклеточное пространство их приобретает. Это создает осмотический градиент, способствующий всасыванию воды обратно. За каждой парой натрий-хлорид следует порядка 370 молекул воды, стремящихся сохранить осмотическое равновесие. Стоит воде попасть в межклеточное пространство, как высокое онкотическое давление (вместе с низким кровяным) в перитубулярных капиллярах гарантированно втянет воду обратно в кровь. Уход воды из каналца увеличивает концентрацию оставшихся веществ, и те, которые легко проходят клеточные мембраны, диффундируют вслед за водой туда, где их концентрация меньше. Так что вдобавок к реабсорбции натрия, асимметричная система его транспортировки отвечает за реабсорбцию хлорида, больших количеств воды и некоторой части других растворимых веществ.

ВТОРИЧНО АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ ГЛЮКОЗЫ, АМИНОКИСЛОТ, ЛАКТАТА И ФОСФАТА

Кроме хлорида и воды, транспортировке натрия также сопутствуют реабсорбция глюкозы, аминокислот, лактата и фосфата. В щеточной каемке имеются системы для совместной *транспортировки натрия* с каждым из названных веществ (см. разворот 9). Так как действуют они одинаково, опишем только транспортировку натрия с глюкозой. Эта система перемещает их только вместе, не по одному. Она симметрична: не требует АТФ и способна перемещать пару как внутрь, так и наружу клетки. На деле система занимается только перемещением внутрь, поскольку натрий-калиевые насосы поддерживают внутриклеточную концентрацию натрия низкой, затрудняя глюкозе поиск спутника для перемещения в обратном направлении. Поддержанием внутриклеточного натрия на низком уровне клетка устраняет возможность возвращения глюкозы в каналец. В результате глюкозы скапливается в клетке больше, чем содержится внутри каналца или в плазме крови; как будто ее специально транспортируют внутрь клетки. В общем-то, можно сказать и так, только сейчас энергия перемещения берется из градиента концентрации натрия и лишь косвенно из расщепления АТФ. Вот пример вторично активного транспорта.

Как только содержание глюкозы в клетке повышается до определенного уровня, она выводится сквозь базолатеральную мембрану в кровь с помощью системы облегченной диффузии, не требующей натрия. Перемещение аминокислот, лактата и фосфата происходит таким же образом.

ДРУГИЕ ФУНКЦИИ ПРОКСИМАЛЬНОГО КАНАЛЬЦА

Проксимальные каналцы также участвуют в поддержании кислотно-щелочного баланса (см. илл. к стр. 64) и регуляции уровня кальция, магния и фосфатов. В них имеются активные транспортные системы для секреции органических кислот и щелочей из крови в каналец. Они важны для клинической медицины, так как на них проявляется воздействие многих лекарств. Соответствующий транспортер обычно расположен в базолатеральной мембране, так что выведенные вещества накапливаются внутри клетки. Щеточная каемка пассивно их выпускает из клетки, где концентрация выше, в каналец.

ЗАДАНИЯ: Проксимальный каналец (А), фильтрацию (В), секрецию (Е) и капилляры (С) закрасьте теми же цветами, что на предыдущем листе.

- Начните с верхней схемы, закрасив фильтрат (В'), входящий в каналец (А) с левого конца.
- В нижней схеме сперва закрасьте стрелку фильтрата, трубчатые клетки каналца (А²) с их щеточной каемкой (F),

а также стенку капилляра справа. Потом по порядку названный закрасьте различные транспортные системы. Учтите, что перемещаемые вещества принимают цвет используемой системы, поэтому Na^+ может раскрашиваться четырьмя разными цветами. Начните с использующего расщепление АТФ натриевого насоса у шестиконечной звезды в правом нижнем углу центральной клетки.

ПРОКСИМАЛЬНЫЙ КАНАЛЕЦ А

Проксимальный каналец постоянно возвращает обратно две трети воды и почти все полезные вещества, содержащиеся в фильтрате. Еще он выводит в каналец из крови органические кислоты и щелочи. Из первоначальных 120 мл жидкости, просачивающихся через фильтр, только 40 мл доходят до петли с дистальным каналцем, где происходит более тонкая обработка.

ПЕРИТУБУЛЯРНЫЙ КАПИЛЛЯР С

СЕКРЕЦИЯ Е

жирные кислоты, простагландины, мочевая кислота, желчные кислоты, циклический АМФ, ацетилхолин, адреналин, гистамин, дофамин, сахарин, аспирин, пенициллин, морфин, циметидин и т.д.

КРОВЬ

ФИЛЬТРАЦИЯ В

ОЧИЩЕННАЯ ОТ БЕЛКА ПЛАЗМА В'

вода, соли и минеральные вещества, глюкоза, аминокислоты, витамины, гормоны, мочевины и проч. низкомолекулярные растворенные вещества

ФИЛЬТРАТ В'

ВХОДЯЩИЙ ОБЪЕМ
120 мл/мин.

РЕАБСОРБЦИЯ А'

вода (2/3)
глюкоза, аминокислоты, витамины
некоторые соли немного мочевины и прочие легко проницаемые растворенные вещества

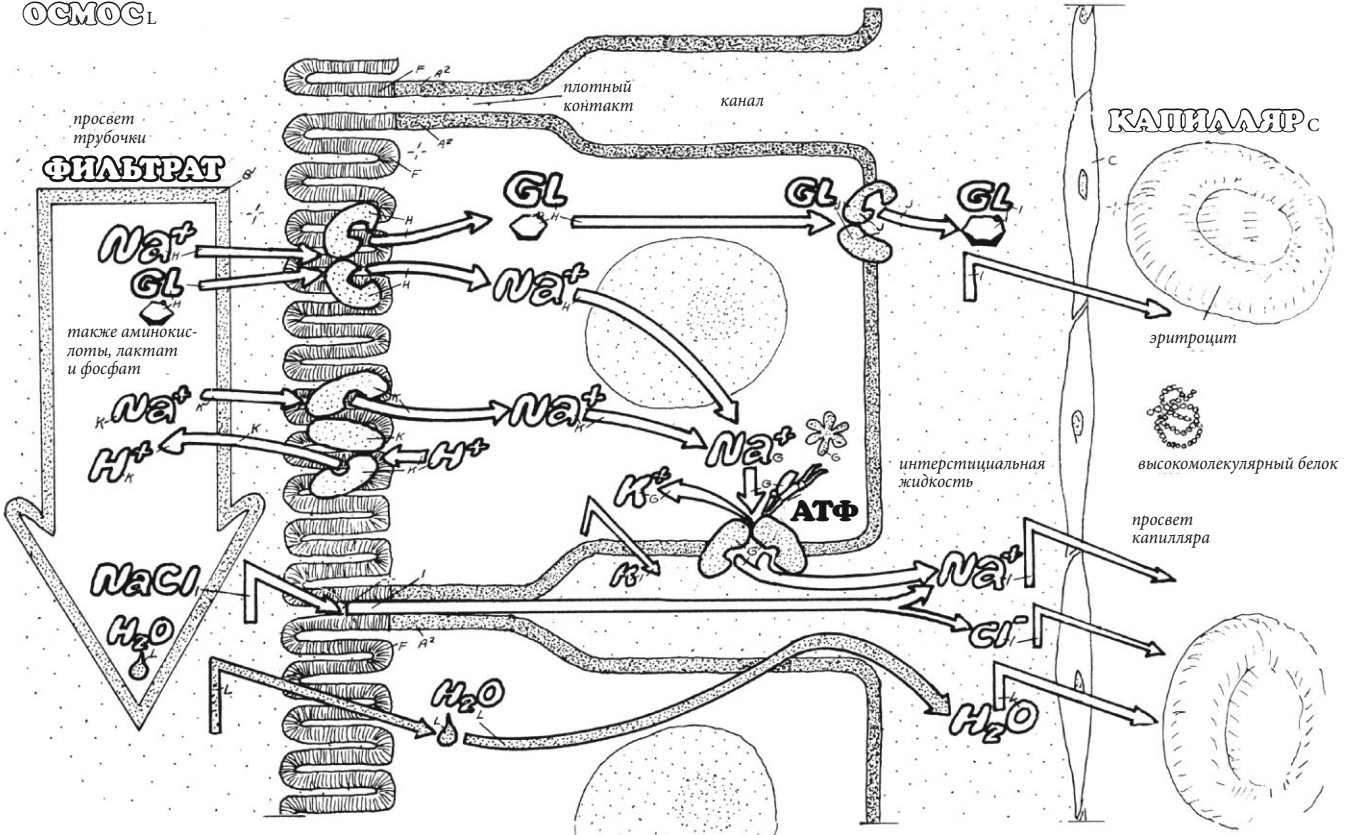
80 мл/мин.

петля Генле

ВЫХОДЯЩИЙ ОБЪЕМ
40 мл/мин.

- ТУБУЛЯРНАЯ КЛЕТКА А'
- БАЗОЛАТЕРАЛЬНАЯ МЕМБРАНА А²
- ЩЕТОЧНАЯ КАЕМКА (МИКРОВОРСИНКИ) F
- АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ: К
- КОТРАНСПОРТ Н
- ДИФфуЗИЯ I
- ОБЛЕГЧЕННАЯ ДИФфуЗИЯ, J
- КОНТРАНСПОРТ К
- ОСМОС L

Большинство процессов реабсорбции связаны с перемещением Na^+ . Na^+ выводится из трубчатых клеток Na^+ - K^+ насосами, расположенными в базолатеральной мембране, но не в щеточной каемке. Так обеспечивается одностороннее движение из каналца в кровь. Cl^- следует за Na^+ из-за электрического притяжения. Их передвижение создает осмотический градиент, утягивающий следом воду. Другие растворенные вещества выкачиваются по градиенту, связываясь с движением Na^+ в клетку. Глюкоза и аминокислоты вместе с Na^+ направляются в клетку, тогда как H^+ при поступлении Na^+ выводятся из нее.



Современные технологии позволяют производить микроскопические разрезы почек у животных под наркозом, забирать жидкость из разных частей отдельных нефронов и аккуратно разрезать нефроны для внимательного их изучения. А вот способы изучения количественных показателей целой почки известны давно. Они особенно ценны по той причине, что не требуют хирургического вмешательства и могут применяться к людям не под наркозом.

ПОЧЕЧНАЯ "БУХГАЛТЕРИЯ"

Принцип измерения фильтрации, реабсорбции или секреции прост: все вошедшее должно выйти. Практическое применение закона сохранения материи. Предположим, вам известно, что каждую минуту в нефроны просачивается 100 миллиграмм сахара, однако в моче появляется лишь 60. Если нефроны не разрушали сахар, значит, 40 мг ушли обратно в кровь. И наоборот, если в моче оказалось 120 мг, это значит, что в течение минуты проксимальные канальцы наполнились 20 мг сахара, выведенного из перитубулярных капилляров.

Экскреция за минуту = $U_s \times V$. Как узнать, сколько вещества ежеминутно проходит фильтр и сколько выводится в мочу? Последнее узнать не проблема. Собирайте мочу некоторое время – час, например. Измерьте количество сахара на миллилитр (т.е. определите его концентрацию), после чего умножьте результат на число миллилитров. Вот вам и часовой объем выделения сахара. Чтобы узнать количество, выделяющееся в минуту, делим полученное число на 60. Предположим, E – количество вещества, выделяющееся в минуту, U_s – концентрация этого вещества в моче, а V – объем мочи, набирающийся за минуту; тогда получается следующая формула:

$$(1) \quad E = U_s \times V,$$

Фильтрация за минуту = $P_s \times \text{СКФ}$. Количество растворенного вещества, поступающее в нефроны каждую минуту (*отфильтрованный объем*), измерить сложнее. С ним связана другая характеристика – число миллилитров, ежеминутно проходящее фильтр. Называется она скоростью клубочковой фильтрации – СКФ. Зная СКФ, решить задачу становится легче. Пусть P_s – концентрация любого растворенного вещества, например, сахара в плазме крови. В таком случае количество сахара, ежеминутно проходящее фильтр, F , рассчитывается по следующей формуле:

$$(2) \quad F = P_s \times \text{СКФ}.$$

Для окончательного подсчета результатов деятельности канальца (реабсорбции / секреции) разницу между значениями на входе и выходе из нефронов (то есть количество вещества, ушедшее обратно в кровь или дополнительно выведенное из нее) обозначим как RS_s . Тогда:

$$(3) \quad RS_s = F - E = [P_s \times \text{СКФ}] - [U_s \times V].$$

Если число положительное, оно говорит о возвращении вещества в кровь. Если отрицательное, значит, оно проникло из крови в нефроны.

Клиренс инулина позволяет измерить СКФ. При помощи уравнения №3 можно рассчитать RS_s растворенного вещества, если, конечно, все переменные справа доступны для измерения. Измерение трех – P_s , U_s и V – не представляет никакой сложности. А вот с четвертой, СКФ, дело обстоит иначе. Если зайти с другой стороны, СКФ получилось бы узнать

при знании RS_s какого-либо вещества. К счастью, такие вещества есть; одно из них – инулин. Это неядовитый полисахарид, достаточно низкомолекулярный, чтобы свободно проходить фильтр, но слишком большой, чтобы проходить каналы клеточных мембран для растворенных веществ или плотные контакты между трубчатými клетками эпителия. Еще он не растворяется в жирах, поэтому не пройдет и жировой бислой клеточной мембраны. Наконец, организм он не вырабатывается ни в каком виде, и системы его транспорта клетках отсутствуют. Инулин не перемещается между капиллярами и трубопроводом нефрона; $RS_{\text{инулина}} = 0$. Переделаем же уравнение №3, пользуясь своим знанием: $0 = (P_{\text{инулина}} \times \text{СКФ}) - (U_{\text{инулина}} \times V)$. В результате СКФ вычисляется следующим образом:

$$(4) \quad \text{СКФ} = [U_{\text{инулина}} \times V] / P_{\text{инулина}}.$$

На практике СКФ измеряют путем введения инулина, сбора и анализа крови с мочой через определенные промежутки. Исторически отношение $(U_s \times V) / P_s$ для любого вещества называется клиренсом этого вещества. СКФ равна *клиренсу инулина*. Имейте в виду, что СКФ обозначает лишь объем жидкости, ежеминутно протекающий через фильтр. К инулину она никак не относится. Инулин – искусственное вещество, с помощью которого мы помечаем фильтрат ради оценки его объема. Для работы с более интересным веществом – назовем его S – мы пользуемся тем же способом, только теперь кровь и мочу анализируют как на инулин, так и на S . Инулин дает рассчитать СКФ по приведенному выше уравнению №4, а полученный результат используется в том же уравнении №3 для расчета RS_s . Описанные методики применяются как в клинической медицине (для проверки работы почек), так и в опытах по изучению принципов действия почек.

Тубулярные клетки почек "обновляют" всю плазму каждые 25 мин. Благодаря клиренсу инулина мы получили нормальное значение СКФ = 120 мл/мин (для обеих почек). Т.е. каждый день $120 \times 60 \times 24 = 172\,800$ миллилитров жидкости проходит клубочковые фильтры, попадая в трубочки нефронов, которые, по сути, уже не являются частью организма. А это невероятно много – примерно втрое больше объема всей жидкости в организме. Это же получается, что каждые 25 минут (объем плазмы, как помним, 3 литра; $3000 / 120$) сквозь нефроны проходит весь объем плазмы! Да, каждые 25 минут трубчатые клетки почек обновляют состав плазмы выборочным перемещением веществ между мочой и кровью.

Реабсорбция глюкозы ограничена. Типичный пример использования клиренса – опыт по выведению из организма глюкозы на нижней схеме. Наблюдаемому вводили различные количества глюкозы, систематически повышая ее содержание в плазме до очень высокого. При нормальных значениях (70–110 мг на 100 мл) и ниже глюкоза из организма не выводилась; все, что проходило в нефрон, реабсорбировалось обратно в кровь. При повышении концентрации в плазме повышалось и количество глюкозы, проходящее в нефрон. В конце концов мы доходим до порога концентрации в плазме, где практически все системы, участвующие в реабсорбции, работают на пределе и какая-то часть глюкозы ускользает от них, попадая в мочу. Максимум возможностей по реабсорбции глюкозы называется T_M (*тубулярным максимумом*). Схема показывает, как вместе с содержанием в плазме изменяется показатель реабсорбции ($RS_{\text{глю}}$). Он определяется вычитанием E из F для каждого случая.

ЗАДАНИЯ: Для фильтрации (C), реабсорбции (E) и экскреции (D) цвета те же, что на прошлой странице. А – светло-голубым, В – темным цветом. Примите к сведению, что сверху изображены боуменова капсула (фильтрация) и капля мочи (выведение).

1. Начните с формулы сверху.

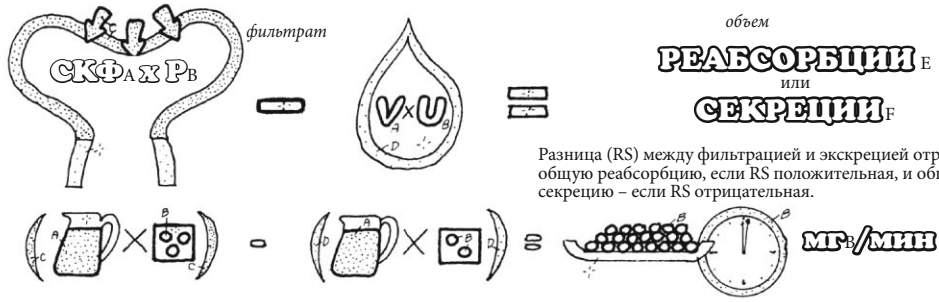
2. Закрасьте три центральных рисунка, начиная с левого. Учтите, что на первых двух количество проходящего фильтра пременьше для простоты.

3. Закрасьте процедуру измерения количества глюкозы, возвращаемого в кровь.

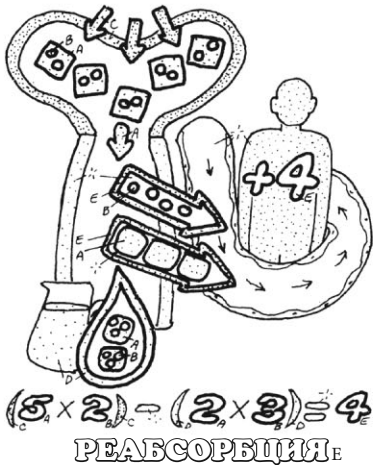
**ВОДА (мл)_A
 КОНЦЕНТРАЦИЯ
 РАСТВОРЕННОГО
 ВЕЩЕСТВА
 (мг/мл)_B**

Производительность почек измеряется простыми подсчетами – т. е. измерением отношения того, что протекает через фильтры в нефроны, и того, что вытекает (выводится) из них в виде мочи. Для каждого вещества S первое равно количеству мл плазмы, просачивающейся через фильтр за минуту (СКФ), помноженному на количество S в одном ее миллилитре. Второе – объем (в мл) мочи, выделяющийся за минуту, помноженный на количество S в одном мл мочи.

**ФИЛЬТРАЦИЯ С
 ВЫДЕЛЕНИЕ Д
 (МОЧА) D**

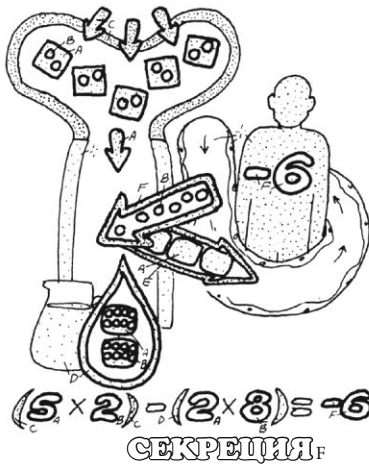


**ФИЛЬТРАЦИЯ С
 И РЕАБОРСЫИ E**



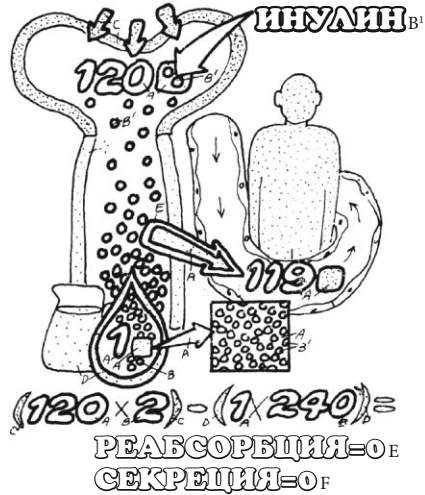
Сосчитайте частицы растворенного вещества (кружочки), проникающие сквозь фильтр. В каждом ящике с водой по две, и в минуту фильтр проходят пять ящиков (СКФ), а значит, отфильтрованный объем равен 10 частиц в минуту. Точно так же каждую минуту из организма выводится 6 частиц. Разница возвращается в кровь (RS = 10 - 6 = 4 частицы в минуту).

**ФИЛЬТРАЦИЯ С
 И СЕКРЕЦИЯ F**



Сосчитайте частицы вещества, проникающие через фильтр: 5 x 2 = 10 в минуту. Точно так же из организма каждую минуту выводится 16 (2 x 8). Соотношение (разница) отрицательно (RS = -6). Ежеминутно кровь дополнительно отдает (секрецией) шесть частиц.

**ТОЛЬКО
 ФИЛЬТРАЦИЯ С**



Инулин – особенное вещество; кровь не забирает его назад и не выделяет (RS = 0), так что, сколько вошло, столько и выйдет. С помощью этого мы узнаем СКФ. Инулин вводится в кровь, после чего собираются пробы плазмы и мочи. Если в минуту выводится 240 частиц инулина и каждый мл плазмы содержит лишь две, тогда нам потребуется 120 мл плазмы в минуту, чтобы вывести все частицы. СКФ = 120 мл в минуту. Математические формулы ниже.

**ИЗМЕРЕНИЕ РЕАБОРСЫИ E
 ГЛЮКОЗЫ B² (RS_{Глю}) E**

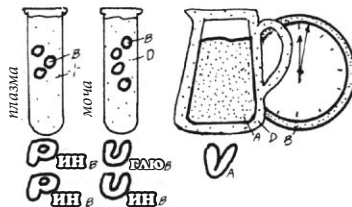
Чтобы понять, как реабсорбция глюкозы зависит от глюкозы в плазме:

**1^я ВВЕДИТЕ
 ГЛЮКОЗУ B¹
 И ИНУЛИН B¹**



3^я СКФ_A = $\frac{V \times U_{ин}}{P_{ин}}$

**2^я ПРОИЗВЕДИТЕ
 ИЗМЕРЕНИЕ**



$(СКФ \times P_{глю}) - (V \times U_{глю}) = 0$

$СКФ = \frac{V \times U_{глю}}{P_{глю}}$

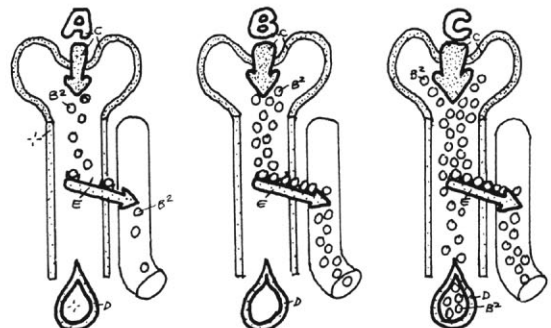
$СКФ = \frac{G_{ин}}{P_{ин}}$

(КАИРЕНС
 ИНУЛИНА) B¹

Рассчитайте СКФ по известным значениям Рин, Уин и V. Результат используйте вместе с известными значениями R_{Глю}, U_{Глю} и V для расчета RS_{Глю}.

4^я $(СКФ \times P_{глю}) - (V \times U_{глю}) = RS_{глю}$

Справа приведен график результатов, полученных при различных концентрациях глюкозы в плазме (P_{Глю}). RS_{Глю} узнается вычитанием выделенного количества из количества, проходящего фильтр в каждом случае. При нормальных (A) и более низких уровнях глюкоза не выводится; весь объем ее (F) возвращается в кровь. Повышение P_{Глю} повышает F и RS_{Глю}. В конце концов достигается такая концентрация, при которой почти все участвующие в реабсорбции системы работают на пределе (B) и какая-то часть глюкозы проникает в мочу (C). Дальнейшее повышение F не способно повысить RS_{Глю}.



Управление скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) крайне важно для работы почек. Чересчур быстрая фильтрация переполнит трубки, продавливая фильтрат мимо клеток, прежде чем те успеют его обработать. Чересчур медленная помешает почкам обрабатывать должный объем жидкости в минуту. Тем не менее, давление и ток крови, протекающей через почки, меняются – и зачастую в ответ на обстоятельства, не связанные напрямую с деятельностью почек (например, резкое падение артериального давления; см. разворот 45). Как при таких условиях сдерживать изменения СКФ?

ИМПУЛЬСЫ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕРВОВ ВЫЗЫВАЮТ КОНСТРИКЦИЮ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИОЛ

Три схемы справа вверху (А) показывают, что кровоток в почках уменьшают импульсы симпатических нервов, сужающие артериолы, но их воздействие на СКФ зависит от того, какие артериолы наиболее сузились. Сжатие *афферентных* уменьшает почечный кровоток, понижая давление после них (то есть в клубочках) и, следовательно, СКФ. Сжатие *эфферентных* также уменьшает почечный кровоток, только клубочек уже пройден, а значит, давление там повышается вместе со скоростью клубочковой фильтрации. Так как у афферентных артериол больше гладкой мускулатуры, их сжатие обычно более выражено. Впрочем, одновременное сужение эфферентных артериол должно ослабить итоговые изменения СКФ.

ПОЧЕЧНЫЙ КРОВОТОК И СКФ НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫ К АРТЕРИАЛЬНОМУ ДАВЛЕНИЮ

Миогенный механизм. График показывает важное свойство кровеносных сосудов почек: и кровоток в них, и СКФ практически не замечают изменений в давлении большого круга кровообращения, пока они остаются в пределах 80–180 мм рт. ст. (Сравните горизонтальные части кривых с пунктирными диагоналями, которые они собой представляли бы, если бы кровеносные сосуды были простыми трубками для тока крови.) Это свойство всех сосудистых русел наиболее выражено в почках. Благодаря характеристикам гладкой мускулатуры стенок сосудов, их поведение остается прежним после перерезки всех нервных связей, но пропадает, когда гладкая мускулатура парализована химически. По-видимому, гладкие мышцы кровеносных сосудов реагируют на давление. Их растяжение открывает особые ионные каналы, деполяризуя клетки, в результате чего мышца сжимается. Обыкновенно при повышении давления кровоток увеличивается, но сжатие гладких мышц стенок артериол уменьшает их просвет и повышает сопротивление. В результате кровоток не особенно повышается, и напор (давление) теряется из-за повышенного сопротивления потоку. Так что давление в капиллярах и СКФ повышаются незначительно.

СКФ СВЯЗАНА СО СПОСОБНОСТЬЮ ОТДЕЛЬНЫХ НЕФРОНОВ К РЕАБСОРБЦИИ

Способность почек регулировать баланс жидкости в организме особенно зависит от скорости, с какой жидкость доставляется в *дистальные канальцы*. Там происходит регуляция уровня солей, воды и кислотности. Если поток слишком быстр, клетки дистального канальца не успеют все обработать; *обратное* же грозит чрезмерной компенсацией. Левая схема в середине страницы с иллюстрациями показывает механизм обратной

связи, настраивающий СКФ в каждом *отдельном нефроне*, чтобы поддерживать постоянную скорость притока в дистальный каналец. У каждого нефрона дистальный каналец начинается рядом с его клубочком и связан с афферентной артериолой так называемым *юктагломерулярным аппаратом*. Увеличение потока вызывает повышение транспорта некоего вещества (вероятно, хлорида натрия) в аппарат, что неким (пока не известным) образом сужает афферентную артериолу, снижая СКФ нефрона. При уменьшении потока происходит обратное. Так скорость фильтрации согласуется с *возможностями реабсорбции* проксимальным канальцем. Данный механизм, *тубулогломерулярная обратная связь*, интересен, в частности, потому, что, в отличие от описанных выше двух механизмов, работает точно, внутри отдельных нефронов, и ни от чего не зависит. Если, скажем, стенки клубочка отдельного нефрона повредятся, что увеличит объем жидкости, проникающей в нефрон, тогда обратная связь сузит афферентную артериолу лишь этого нефрона.

СВЯЗЬ РЕАБСОРБЦИИ ЖИДКОСТИ В ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦАХ С СКФ: ФИЗИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Повышение СКФ сопровождается повышением *перитубулярного онкотического давления*. Два простых физических механизма согласуют реабсорбцию в проксимальном канальце со скоростью клубочковой фильтрации. Если скорость фильтрации по неким причинам повысится, увеличится и показатель *реабсорбции в проксимальном канальце*. Чтобы понять принцип действия первого механизма, показанного внизу страницы с иллюстрациями, вспомните, что реабсорбцию жидкости определяет итоговая реабсорбция натрия. Но ее саму определяет разница между активным высасыванием натрия (из канальца в тканевое пространство) и его просачиванием в обратную сторону сквозь плотные контакты (ПК). При снижении СКФ компенсаторное понижение реабсорбции происходит вот почему. При малой СКФ из капилляров клубочка выходит меньше жидкости, а значит, концентрация белков плазмы в клубочке меньше. Следовательно, онкотическое давление в перитубулярных капиллярах меньше, что уменьшает силы, притягивающие жидкость в капилляры из тканевого пространства. Накопление жидкости внутри тканевого пространства повысит давление ткани, что может вызвать "протекание" перемычек между клетками (плотных контактов), позволяющее и воде, и натрию вернуться в каналец. При повышении СКФ происходит обратное, приводя к увеличению реабсорбции.

Удаленные части проксимальных канальцев обеспечивают резерв для реабсорбции при увеличенной нагрузке. Второй механизм, помогающий согласовать изменения в реабсорбции с изменениями СКФ, работает на зависимости обратного поглощения воды от обратного поглощения растворенных веществ, в частности натрия, который перемещается вместе с глюкозой, аминокислотами и другими веществами. При нормальной СКФ весь их объем уходит обратно в кровь, они не успеют дойти до окончания проксимального канальца. При повышенной СКФ в нефрон попадает больше веществ. Задействуются дальние участки канальца. Реабсорбируется больше веществ, из чего следует повышенная реабсорбция жидкости. Дальние участки проксимального канальца, не используемые для перемещения глюкозы или аминокислот при нормальном притоке из клубочка, служат резервными мощностями для реабсорбции при повышенной нагрузке.

ЗАДАНИЯ: Красным раскрасьте все, что входит в категорию D, включая почечный кровоток (D3). А и В – темными цветами.

1. Уделите внимание вопросу наверху страницы, раскрасьте заголовки 1 (вверху) и 2 (внизу) для двух основных описываемых категорий. Начните с левого верхнего угла, определяющего участок нефрона, где происходит регуляция. Обратите внимание на выделенный квадрат в верхней части. В нем – клетки юктагломерулярного аппарата (I), состоящего из части дистального канальца (G) и афферентной артериолы (C).

2. Закрасьте симпатическое нервное (I) управление СКФ.

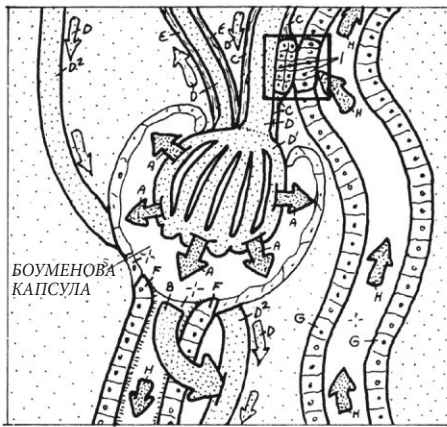
3. Закрасьте пример В, отметив резкое одновременное повышение почечного кровотока и СКФ, когда артериальное давление превышает 180 мм рт. ст.

4. Закрасьте ответ дистального канальца (обратную связь) на повышение СКФ. Начните с СКФ.

5. Закрасьте нижний уровень, начав с левой половины.

КАК РЕГУЛИРУЕТСЯ ТОК В ДИСТАЛЬНЫЙ КАНАЛЕЦ?

1 РЕГУЛИРУЕТСЯ СКОРОСТЬ КЛУБЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ (СКФ) А



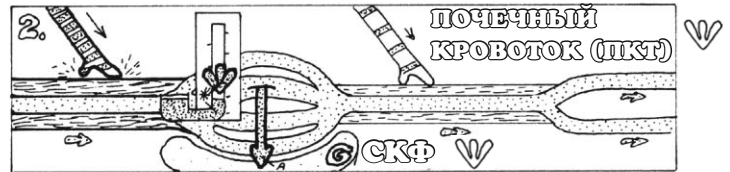
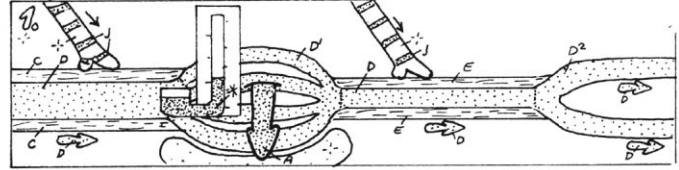
АФФЕРЕНТНАЯ АРТЕРИОЛА А
 КРОВЬ, Б КЛУБЧЕК
 ЭФФЕРЕНТНАЯ АРТЕРИОЛА В
 ПЕРИТУБУЛЯРНЫЙ КАПИЛЛАР Г
 ПРОКСИМАЛЬНЫЙ КАНАЛЕЦ Д
 ДИСТАЛЬНЫЙ КАНАЛЕЦ Е
 РАСТВОРЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА Ж
 ЮКСТАГЛОМЕРУЛЯРНЫЙ АППАРАТ (ЮГ) Г

Г ТУБУЛОГЛОМЕРУЛЯРНАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ Г

СКФ отдельных нефронов настраивается с помощью механизма обратной связи, поддерживающего постоянный приток в дистальный каналец. При повышении потока повышаются поставки растворенных веществ юкстагломерулярному аппарату, сжимающему афферентную артериолу, чтобы понизить СКФ нефрона.



А СИСТЕМНЫЙ СИМПАТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ



Почечным кровотоком управляют симпатические нервы, импульсы которых сжимают артериолы, но их влияние на СКФ зависит от того, какие артериолы сужены больше. Сужение афферентных артериол понижает почечный кровоток, уменьшая давление крови далее по течению (в клубочке) и соответственно, СКФ (2). Сужение эфферентных также понижает почечный кровоток, но поскольку клубочек уже пройден, давление в нем повышается, а СКФ падает (3).

В МЕСТНЫЙ ОТВЕТ НА ИЗМЕНЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

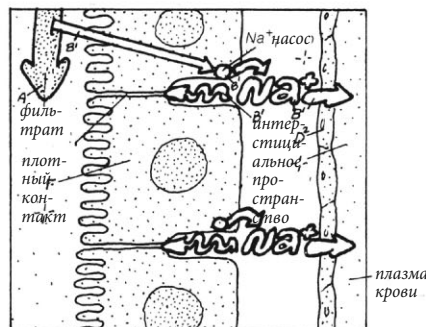
Почечный кровоток и СКФ мало чувствительны к изменениям давления в артериях большого круга (сравните с пунктирными линиями, которые бы вышли на графике, будь кровеносные сосуды просто трубками для тока крови). Кровеносные сосуды управляют потоком внутри, сжимаясь при повышении внутреннего давления. Так повышается сопротивление сосуда, не позволяя повышенному давлению соответственно усилить поток.



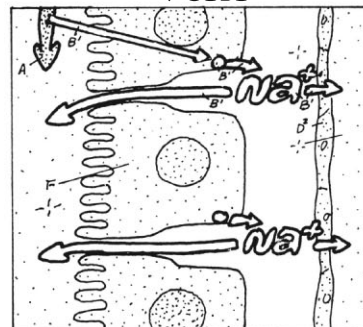
2 МЕСТНЫЙ ОТВЕТ НА ИЗМЕНЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В

Почечный кровоток и СКФ мало чувствительны к изменениям давления в артериях большого круга (сравните с пунктирными линиями, которые бы вышли на графике, будь кровеносные сосуды просто трубками для тока крови). Кровеносные сосуды управляют потоком внутри, сжимаясь при повышении внутреннего давления. Так повышается сопротивление сосуда, не позволяя повышенному давлению соответственно усилить поток.

НОРМАЛЬНАЯ СКФ А



↓СКФ А



Кисотно-щелочным балансом называют сложный набор механизмов, задействованных в регуляции количества *протонов* (ионов водорода) в жидкостях организма, несмотря на то, что количество это микроскопическое. На каждый протон в плазме крови приходится более миллиона ионов натрия, но протоны важны своей реактивностью. Они – всего-навсего положительные заряды, способные с легкостью прикрепляться ко множеству молекул, особенно белков, меняя их заряд и поведение. Доля H^+ в чистой воде – 0,0001 миллимоля на литр ($pH = 7,0$). Любая жидкость, содержащая больше протонов – *кислота*; содержащая меньше – *основание*. В крови 0,00004 ммоль/л ($pH = 7,4$) – она несколько *щелочная*.

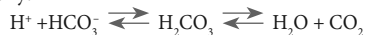
Хотя свободные протоны встречаются редко, у их армии большое количество скрытых резервов, привязанных к другим веществам. Чтобы осмыслить кислотно-щелочной баланс, придется учесть вещества, служащие источниками протонов или способные поглощать их, не говоря уж о количестве свободных протонов. Источники (доноры) протонов зовутся кислотами; кислота – вещество, отдающее протоны. Сильная кислота отдает почти все, тогда как слабая делится только частью. Основание же – вещество, которое поглощает протоны.

БУФЕРЫ СВЯЗЫВАЮТ ЛИБО ВЫСВОБОЖДАЮТ H^+ И ПРЕПЯТСТВУЮТ ИЗМЕНЕНИЮ pH

Буфер – пара веществ, сопротивляющаяся изменению кислотности в содержащем их растворе. Его действие основано на депонировании (связывании) протонов. При добавлении протонов в раствор с буфером их "впитывают" незанятые участки-хранилища на некоторых буферных молекулах. При извлечении H^+ вместо них приходят протоны, хранившиеся на других молекулах. Для работы буфера нужно, чтобы у буфера нашлись молекулы с занятыми хранилищами и молекулы с незанятыми. Молекулы с занятыми хранилищами – кислоты (могут отдавать протоны); молекулы с незанятыми – основания (могут их принимать).

В ЛЕГКИХ И ПОЧКАХ РАБОТАЕТ БИКАРБОНАТНЫЙ БУФЕР

Пара "*бикарбонат / угольная кислота*" образует в организме важную буферную систему:



H_2O_3 (угольная кислота) работает в паре кислотой, поскольку может отдавать протон. Бикарбонат, HCO_3^- – основанием, поскольку может его связать. В воде это занимает около минуты, но в почках и красных кровяных клетках реакция ускоряет фермент *карбоангидраза*, позволяющий разобраться со всем за долю секунды. Реакция настолько быстра, что мы часто приравниваем CO_2 и H_2O_3 . Эта система в особенности важна потому, что две ее составляющих жестко управляются организмом: легкие управляют уровнем CO_2 , а *почки* – HCO_3^- . Хотя в организме есть и другие немаловажные буферы (в частности, фосфатный и белковый), эта простая реакция ценна тем, что связывает легкие с почками, давая им поддерживать необходимую концентрацию протонов в жидкостях организма.

При выдохе CO_2 компенсируется влияние метаболических кислот. Ежедневно среднестатистический человек с полноценным питанием производит 60 ммоль/л H^+ в виде серной, фосфорной и органических кислот.

Они называются метаболическими, поскольку не являются производными углекислого газа, и создающиеся ими сдвиги кислотно-щелочного баланса приходится нивелировать почкам. Когда какой-нибудь орган производит H^+ , большую часть забирает бикарбонат в крови, образуя CO_2 . Повышение уровня CO_2 и H^+ усиливает дыхание, помогая избавиться от лишнего углекислого газа. Здесь показанная ранее реакция протекает слева направо, так как один из реагентов, H^+ , постоянно производится, в то время как другой, CO_2 , постоянно убирается.

Почки компенсируют эффект метаболических кислот, выделяя H^+ и возвращая в кровь HCO_3^- . Вышеописанная регуляция уровня протонов дыханием действует лишь в том случае, если потраченный бикарбонат восполняется. Этим занимаются почки, где реакция с бикарбонатом идет в обратном направлении, поскольку почки выводят протоны с мочой. Новообразованный же бикарбонат уходит в кровь. Так почки создают новые запасы бикарбоната, избавляясь от сопутствующих протонов (см. илл. к стр. 64). В итоге на каждый произведенный в результате обмена веществ протон столько же уходит в мочу и столько же бикарбоната возвращается в кровь, заменяя потери HCO_3^- в процессе дыхания.

Респираторные кислотно-щелочные колебания выражаются в изменении количества CO_2 . Содержание протонов ниже 0,00002 ммоль/л ($pH = 7,7$) или выше 0,0001 ммоль/л ($pH = 7,0$) несовместимо с жизнью. Если плазма крови кислее обычного, это *ацидоз*; если кислотность меньше – *алкалоз*. В любом случае полезно знать, где причина нарушения: в дыхании либо где-то еще (в обмене веществ). Тут лучше всего приглядеться к буферной паре HCO_3^- / H_2CO_3 . Повышенное содержание угольной кислоты (или углекислого газа) высвобождает протоны, а повышение уровня бикарбоната "поглостит" свободные протоны, снизив их концентрацию.

Нарушения дыхательной регуляции приводят к зеркальным изменениям уровня CO_2 (H_2CO_3) в плазме. Если он меньше, как бывает при частом дыхании, поставки H^+ уменьшаются, как и его содержание. Это дыхательный алкалоз. В ответ почкам нужно вырабатывать бикарбонат, чтобы очистить плазму от излишков щелочей. Напротив, при пневмонии, при полиомиелите легкие плохо выводят CO_2 (и H_2CO_3), что повышает кислотность и приводит к дыхательному ацидозу. В ответ почки повышают уровень HCO_3^- в плазме, чтобы он соответствовал повышенному содержанию H_2CO_3 .

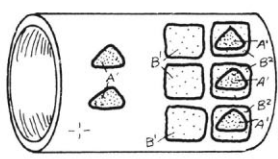
Метаболические кислотно-щелочные колебания выражаются в изменении количества HCO_3^- . Нарушения кислотно-щелочного баланса, не связанные с дыханием, называются метаболическими. Понижение уровня бикарбоната и повышение уровня H^+ в плазме – метаболический ацидоз. Прибавление протонов означает ацидоз; уменьшение бикарбонатов означает, что дело не в дыхании. Так бывает, к примеру, у больных почечной недостаточностью или диабетом. С нарушениями борются уже легкие, потому что увеличение концентрации протонов стимулирует дыхание, уменьшая уровень CO_2 и H_2CO_3 . Наконец, при метаболическом алкалозе, возникающем при выбросе хлористого водорода из желудка со рвотой, содержание бикарбоната повышено, а протонов – понижено. В ответ легкие придерживают CO_2 (и H_2CO_3).

ЗАДАНИЯ: А закрасьте темным цветом. Обратите внимание, что три разных вещества на основе углерода нужно раскрасить разными цветами (B_1, B_2, B_3).

1. Закрасьте два примера отклонений pH крови.
2. Закрасьте реакцию с бикарбонатом посередине.
3. Начиная со звездочки в печени, проследуйте за водородом, раскрывавшую нисходящую реакцию до выведения CO_2 в почки; раскрасьте нисходящий процесс до выведения кислоты с мочой и возвращения в плазму бикарбоната.

СЛАБКАЯ КИСЛОТА А-
ИОН ВОДОРОДА А¹

БУФЕРНАЯ ПАРА В-
БИКАРБОНАТ
УГОЛЬНАЯ КИСЛОТА В



НОРМАЛЬНЫЙ ПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ А¹
УРОВЕНЬ pH 7.4 А¹

ЧТО ТАКОЕ БУФЕР?

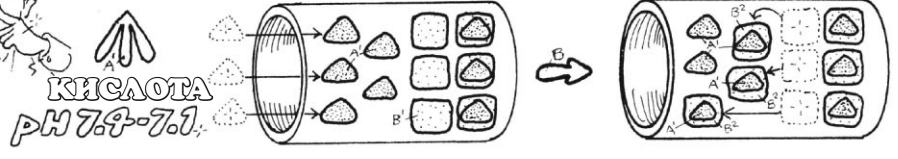
Буфер – пара веществ, сопротивляющихся переменам в кислотности содержащего их раствора.



ПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ pH А¹

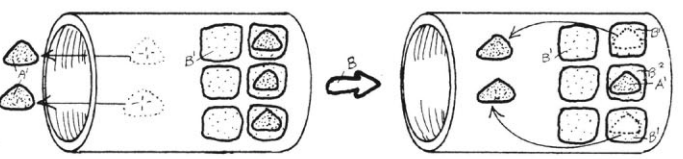
ДЕЙСТВИЕ БУФЕРА В-

Когда в кровь добавляют кислоты (H¹), pH снижается. Тогда произошедшее уравнивают буферы, связывающие почти все протоны.



ОСНОВАНИЕ pH 7.4-7.7

Когда кислоту отнимают, кровь ощелачивается (pH становится выше). Буферы опять же уравнивают изменение, отпуская свои протоны и восполняя большую часть потерянной кислоты.



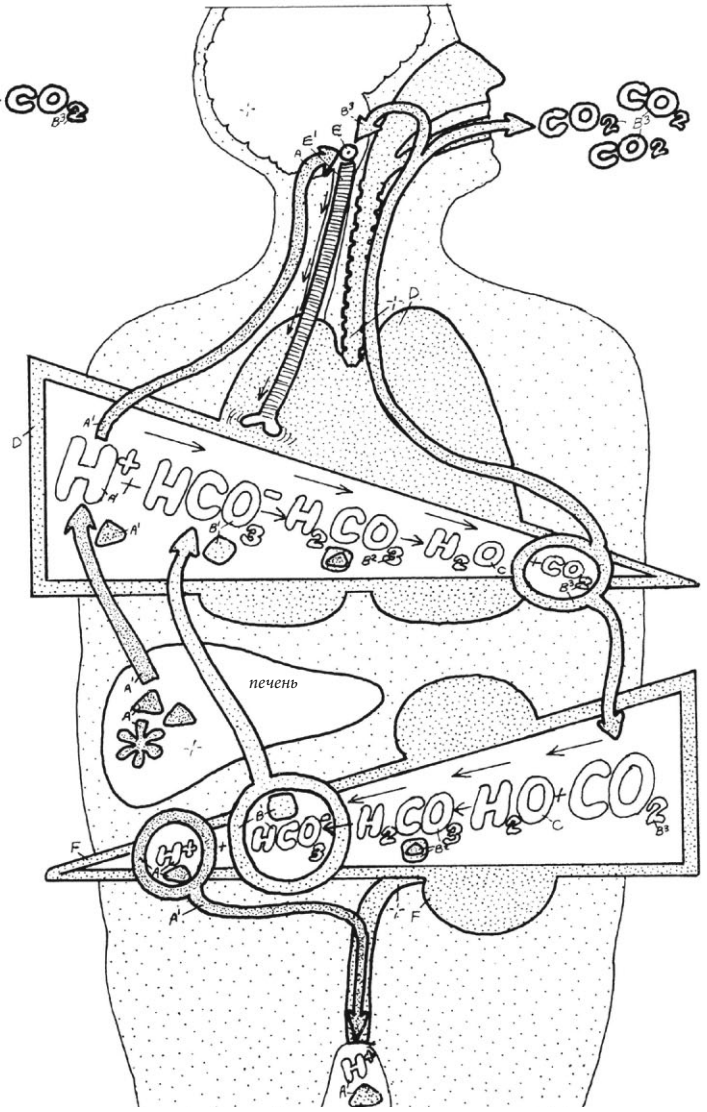
Пара бикарбонат / угольная кислота образует важную систему буферов. H₂CO₃ в этой паре кислота, поскольку может делиться протонами. HCO₃⁻ – основание, поскольку может их принимать. Эта система особенно важна потому, что две ее составляющих жестко управляются организмом: легкие заведуют CO₂, почки – бикарбонатом.

РЕСПИРАТОРНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ (МИНУТЫ) D-
ЛЕГКИЕ D
ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР E
НЕРВ E¹

Ежедневно среднестатистический человек с полноценным питанием производит 60 ммоль/л в виде серной, фосфорной и органических кислот. Вместе они называются метаболическими, поскольку не происходят из CO₂. На рисунке показано производство H⁺ в печени в результате обмена веществ. Большую часть протонов забирают бикарбонаты в крови, образуя углекислый газ. Повышение уровня CO₂ и H⁺ усиливает дыхание, что помогает избавиться от лишнего CO₂. Реакция с бикарбонатом идет слева направо, так как H⁺ постоянно производится, в то время как CO₂ постоянно выводится.

ПОЧЕЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ (ЧАСЫ) F-
ПОЧКИ F

Регуляция дыханием, описанная выше, сработает лишь в том случае, когда расходуемые запасы бикарбоната пополняются. Пополнением занимаются почки, где реакция с бикарбонатом идет в обратном направлении. Так происходит, потому что почки постоянно выводят новые протоны с мочой. Заодно новообразованный бикарбонат возвращается в кровь. Так почки могут производить HCO₃⁻, попутно избавляясь от сопутствующих H⁺.



Хотя в буферизации протонов, выделяющихся при образовании метаболитических кислот, участвуют несколько систем, ответственность за восстановление нормального состояния жидкостей организма лежит на почках.

ПРОКСИМАЛЬНЫЙ КАНАЛЕЦ РЕАБСОРБИРУЕТ БИКАРБОНАТ

Почечная регуляция кислотности плазмы начинается с *проксимальных канальцев* (верхняя схема), где порядка 80–90% просочившегося в них бикарбоната возвращается в кровь следующим образом.

1. CO_2 и вода соединяются внутри клетки, образуя угольную кислоту. Реакцию ускоряет фермент карбоангидраза. Угольная кислота разлагается на H^+ и HCO_3^- , дальнейшие пути которых расходятся.

2. HCO_3^- реабсорбируется, направляясь туда, где его содержание меньше, при помощи системы совместной транспортировки с натрием, встроенной в базолатеральную мембрану (на одну молекулу Na^+ транспортер перевозит три молекулы бикарбоната).

3. H^+ движется в обратном направлении, пересекая щеточную каемку с помощью натрий-протонного обменника (противоточного обменника), которые встречаются только в мембране со внутренней стороны стенки канальца. Протоны внутри клетки *обмениваются* на Na^+ в канальце, заменяя натрий в нефроне. Обменник работает в указанном направлении, потому что высокое содержание натрия в канальце (ниже, чем в клетке) движет его молекулы в клетку.

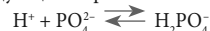
4. Выделенные из крови протоны объединяются с HCO_3^- , попавшими в нефрон, образуя угольную кислоту. Внешние мембраны клеток проксимального канальца содержат карбоангидразу, поэтому H_2CO_3 быстро распадается на воду и уголекислый газ. А уголекислый газ попросту диффундирует по градиенту в клетку, где переходит к исполнению своей роли в первом акте описываемого цикла. Обратите внимание, что протоны, выделяющиеся из крови, так и не попадают в мочу. Главный вклад проксимального канальца в кислотно-щелочной баланс – возвращение просочившегося в нефрон бикарбоната.

Чтобы сосредоточиться на реабсорбции бикарбоната, пригодятся (после раскрасивания) иллюстрации на соседней странице, по которым можно проследить судьбу двуокиси углерода (уголекислого газа) в ее различных ипостасях, начиная с попадания в фильтрат внутри бикарбоната. HCO_3^- преобразуется в H_2CO_3 , из которой получается CO_2 . CO_2 попадает в клетку, где вновь становится угольной кислотой, из которой выделяется бикарбонат, возвращающийся в кровь. Схема показывает, что движущей силой здесь выступает постоянный приток (секреция) протонов, зависящий, в свою очередь, от постоянного притока (реабсорбции) натрия. Энергию же дает АТФ, потребляемый натрий-калиевыми насосами, которые и создают градиент натрия.

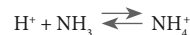
Бикарбонат получается при синтезе ионов аммония. Вдобавок к вышесказанному, при повышенном содержании протонов в плазме (ацидозе) проксимальный каналец синтезирует аммоний (NH_4^+) из аминокислоты под названием глутамин. Из каждой потребленной молекулы глутамина получается два аммония и два бикарбоната. Бикарбонат отходит к бикарбонату, выходящему в кровь, который позднее послужит плазме буфером. Аммоний находится в равновесии с напарником по буферу – аммиаком (т. е. $\text{NH}_4^+ = \text{NH}_3 + \text{H}^+$). Оба выводятся из крови в каналец только затем, чтобы вернуться в интерстициальное пространство мозгового вещества почки при прохождении восходящего колена петли Генле. Оттуда жирорастворимый, легко проходящий мембраны аммиак диффундирует в клетки, из них попадая уже в собирательную трубку, где может присоединить протон (см. ниже).

РЕГУЛЯЦИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО БАЛАНСА ПОЧКАМИ

ДИСТАЛЬНЫЙ НЕФРОН ВЫДЕЛЯЕТ H^+ , ЧТОБЫ ПРОИЗВЕСТИ HCO_3^-
Похожие процессы происходят внутри специальных А-клеток, расположенных в *дистальном отделе нефрона (дистальном канальце и собирательной трубке)*. Однако в фильтрате, достигающем их, уже мало бикарбоната, поскольку большая его часть вышла в проксимальном канальце. Кроме того, H^+ по-прежнему выделяется из крови, но теперь, вместо обмена с участием натрия, его приводит в дистальный каналец непосредственно расщепление АТФ – так называемая протонная АТФаза. Наличие протонного насоса позволяет выводить протоны в нефрон без затраты бикарбоната. Однако возможности почечных клеток по выделению протонов не безграничны; если свободных протонов внутри нефрона станет чересчур много ($\text{pH} < 4,5$), их выделение остановится. Возникает нужда в дополнительных *буферах* внутри дистального отдела, которые "впитали бы" выделенные протоны. Этот груз принимают на себя фосфаты, проникшие в нефрон вместе с остальным фильтратом, и *аммиак*, производящийся проксимальным канальцем. Фосфатный буфер связывает свободные протоны следующим образом:



Аммиак, подобно уголекислому газу, жирорастворим и легко проходит клеточные мембраны; он диффундирует внутрь нефрона, где связывает протоны, становясь ионом аммония. У аммония на этой стадии нет способов преодолеть стенку нефрона, и новообразованному аммиону остается только покинуть организм с мочой и обречьшим его на эту участь протоном:



Протоны, выводящиеся с аммонием и фосфатами в мочу, уравновешивают метаболитические кислоты. Обратите внимание, что на каждый выведенный протон реабсорбируется по молекуле бикарбоната, которой не было в фильтрате. Для разделения этих молекул и бикарбоната, прошедшего фильтрат и выведенного назад в кровь, они называются "новыми".

При ацидозе повышается содержание H^+ в плазме, и в ответ почки выводят кислоту с мочой. (При дыхательном ацидозе повышается содержание CO_2 , способствующего образованию протонов клетками почек. При метаболическом ацидозе уменьшается количество попадающего в нефроны бикарбоната, что уменьшает его возможности по связыванию H^+ в канальцах и повышает вероятность попадания протонов в мочу.) Весь бикарбонат возвращается в кровь, и большая часть PO_4^{2-} становится H_2PO_4^- . Хронический ацидоз вынуждает почки синтезировать больше аммиака, что увеличивает буферные возможности фильтрата – то есть количество переносимых протонов (в виде NH_4^+), – без особенного снижения его pH. Таким образом, разница содержания H^+ между клетками и полостью нефрона не увеличивается до недопустимых значений, хотя H^+ в нефрон попадает больше.

При алкалозе падает содержание H^+ и в плазме, и в клетках. Почечные клетки могут вывести в нефрон меньше протонов. Из-за того реабсорбция бикарбоната проходит не полностью и какая-то его часть уходит в мочу. Вдобавок могут активизироваться В-клетки. Они подобны А-клеткам, только транспортеры H^+ и HCO_3^- у них поменялись местами. Протонные у них в базолатеральной мембране, тогда как системы для транспорта HCO_3^- расположены в щеточной каемке. Как нетрудно догадаться, В-клетки выделяют в нефрон бикарбонат и реабсорбируют протоны. В итоге моча ощелачивается и кровь, покидающая почку, кислее крови на входе.

ЗАДАНИЯ: В – красным, а D, F, C, C¹, C² – теми же цветами, что и на предыдущей странице под другими буквенными обозначениями

1. Начните с проксимального канальца, сперва закрасив клеточную мембрану (A² и A³), а также капилляр (B). После чего перейдите к роли Na^+ (G), в процессе вслед за ним спустившись по нефрону в составе фильтрата, пройдя мембрану с помощью противоточного механизма (G¹) и покинув клетку посредством натрий-калиевого насоса (G²). Далее пройдите

обозначенную цифрами последовательность, начинающуюся на верху клетки.

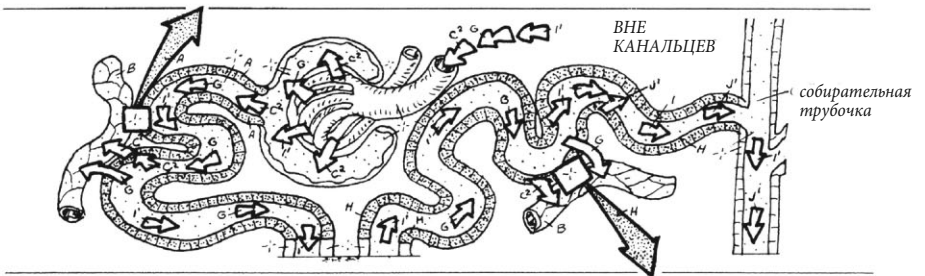
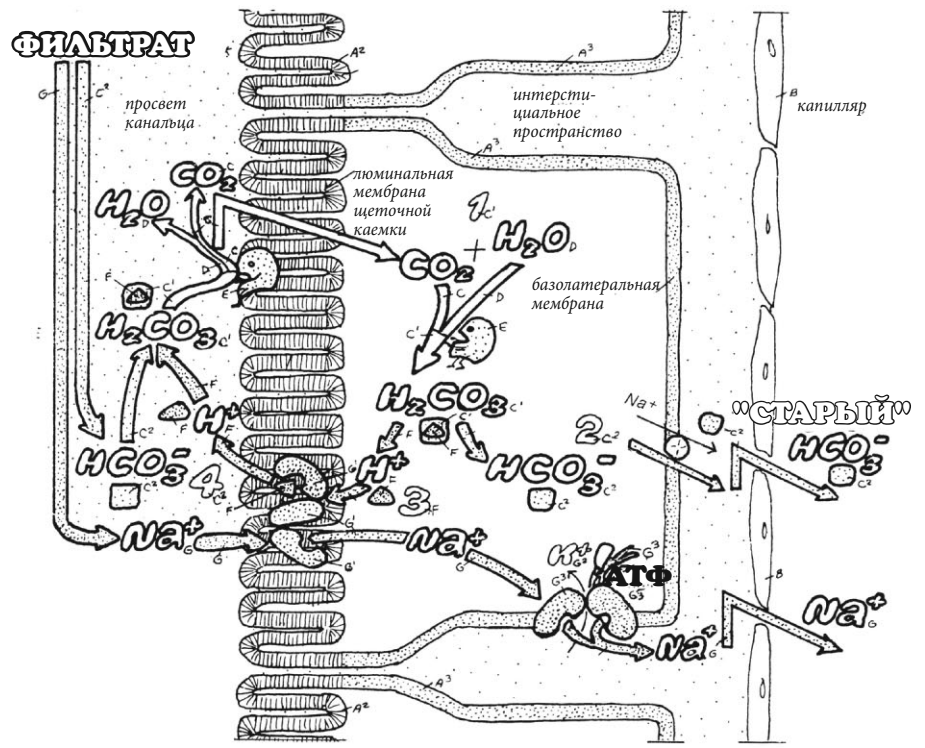
2. То же самое сделайте для дистального нефрона, сперва закрасив все, относящееся к Na^+ . Примите к сведению, что из-за нехватки пространства шаг, предшествующий образованию угольной кислоты (C¹), соединение двуокиси углерода и воды, ускоренное ферментом, в нижней клетке пропущен. У повторяющихся процессов повторяются и соответствующие им цифры.

ПРОКСИМАЛЬНЫЙ КАНАЛЕЦ
КАПИЛЯР
КЛЕТОЧНАЯ МЕМБРАНА
ЩЕТОЧНАЯ КАЕМКА
БАЗОЛАТЕРАЛЬНАЯ МЕМБРАНА

CO_2
 H_2O
КАРБОАНГИДРАЗА
УГЛЕЙНАЯ КИСЛОТА
БИКАРБОНАТ
ИОН ВОДОРОДА

Na^+/H^+ ПРОТИВО-
ТРАНСПОРТ
 Na^+/K^+ НАСОС

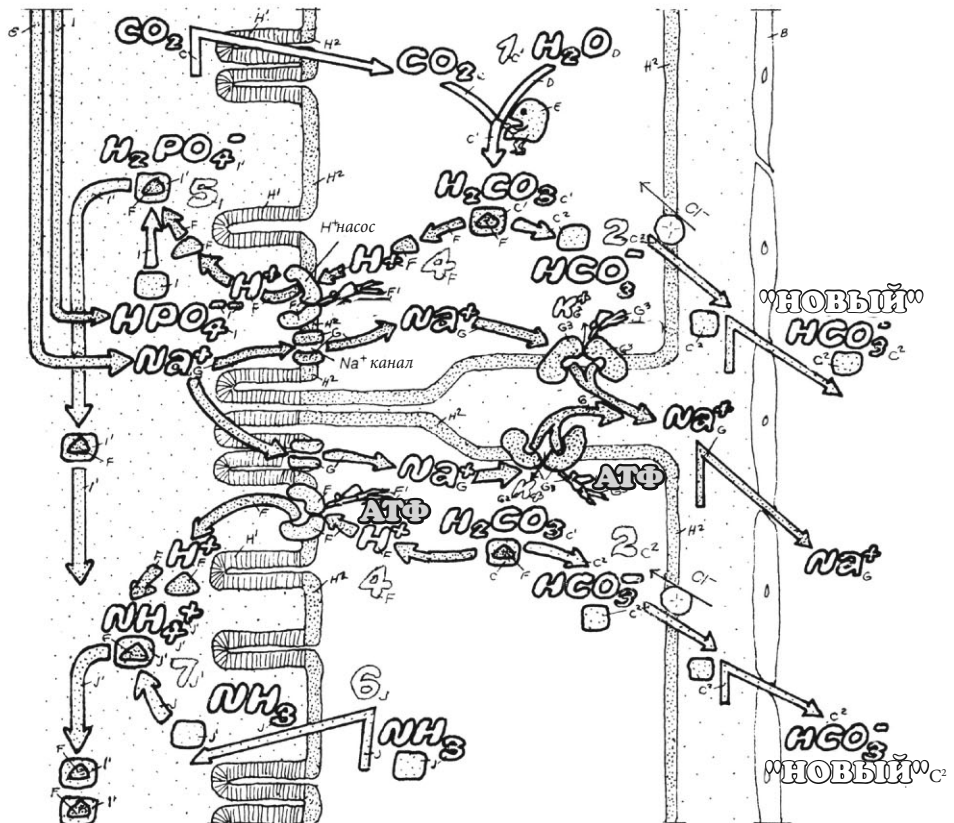
Регуляция кислотности плазмы начинается с проксимальных канальцев, где возвращается в кровь почти весь бикарбонат. В процессе участвуют (1) углекислый газ и вода, внутри клетки объединяющиеся в угольную кислоту. Реакцию ускоряет фермент карбоангидраза. Угольная кислота распадается на H^+ и HCO_3^- , дальнейшие пути которых расходятся. (2) HCO_3^- движется туда, где его меньше, по системе совместной транспортировки натрия и бикарбоната в базолатеральной мембране; он возвращается в кровь. (3) H^+ же уходит в нефрон, меняясь с Na^+ . (4) Далее H^+ соединится с HCO_3^- , просочившимся в нефрон. Образуются вода и углекислый газ; последний попросту диффундирует в клетку для участия в первом акте этого цикла. Реакция проходит в указанном направлении, поскольку H^+ постоянно выводится из клетки в полость канальца. Движущей силой выступает градиент H^+ .



ДИСТАЛЬНЫЙ НЕФРОН
ЩЕТОЧНАЯ КАЕМКА
БАЗОЛАТЕРАЛЬНАЯ МЕМБРАНА

БУФЕРЫ:
МОНОГИРОФOSФАТ
ДИГИРОФOSФАТ
АММИАК
ИОН АММОНИЯ

Похожие вещи происходят в дистальном отделе нефрона, но там бикарбоната в фильтрате мало. Протоны же по-прежнему выводятся внутрь нефрона, но теперь, вместо обмена с участием натрия, их движение прямо связано с расщеплением АТФ (4). Если свободных протонов в канальце станет чересчур много, их выделение прекратится. Концентрацию снижают буферы (фосфатный), находящиеся в фильтрате и связывающие свободные H^+ (5). При ацидозе, когда имеющиеся буферы не справляются, почки вырабатывают аммиак (NH_3). Окружным путем (см. текст на левой странице) он попадает в полость собирательной трубки (6), где присоединяет H^+ , становясь аммонием (7). Аммонию не пройти через клетки собирательной трубки, и он выводится в мочу вместе с обрешким его протоном. Выведенные протоны компенсируют получившиеся при обмене веществ кислоты. За каждый выведенный из организма протон в кровь возвращается по молекуле бикарбоната, отсутствовавшей в фильтрате, отсюда и название – "новый" бикарбонат.



Ни одно растворимое вещество не встречается в клетках чаще калия. Такая высокая концентрация нужна для идеального роста, а также синтеза ДНК и белков. От него зависит работа многих ферментов; он поддерживает клеточные объем, рН и электрические потенциалы мембран. Поскольку в организме почти весь калий находится в клетках и только 2,5% – вне их, малейшее перемещение K^+ из клеток наружу вызовет огромный прирост по меркам внеклеточного калия. Если, скажем, лишь 5% от всего калия в организме перейдет из клеток во внеклеточную жидкость, количество калия вне клеток утроится, что приведет к гибели.

КЛЕТКИ ТЕЛА – БУФЕРЫ БЫСТРЫХ КОЛЕБАНИЙ K^+ В ПЛАЗМЕ

Изменения уровня калия во внеклеточной жидкости либо плазме важны тем, что *возбудимость клетки* (мембранный потенциал) связана с количеством калия вне клетки. Его увеличение деполяризует мембрану и повышает возбудимость; в сердце может начаться фибрилляция. Уменьшение же K^+ предельно поляризует мембраны, снижая возбудимость. Из-за нарушения работы скелетных и гладких мышц могут наблюдаться парезы, вздутие живота, понос. *Сдвиги K^+* происходят при нарушениях кислотно-щелочного или гормонального баланса, а также при употреблении наркотиков. К тому же при нормальном питании ежедневное количество калия, всасываемого из кишок в плазму, превышает весь запас этого элемента во внеклеточной жидкости! Катастрофы не происходит лишь потому, что повышение уровня калия увеличивает объемы выделения *инсулина* поджелудочной железой, *альдостерона* корой надпочечников и адреналина мозговым веществом надпочечников. Все три гормона увеличивают поглощение калия печенью, костями, скелетными мышцами, а также эритроцитами. (Их действие основывается на прямом или косвенном стимулировании натрий-калиевой АТФазы.) Хотя почки действуют медленнее, по несколько часов, они – главный инструмент операции устранения или удержания калия в организме, поддерживающий его уровень на большом промежутке времени в узком диапазоне 3,5–5 ммоль/л.

ПОЧТИ ВСЬ K^+ РЕАБСОРБИРУЕТСЯ В ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦАХ

Почечное взаимодействие с калием начинается с выведения из фильтрата большей его части. Почти весь калий реабсорбируется в проксимальном канальце и петле Генле; в дистальный каналец попадает лишь 5–10% от первоначального количества. Далее возможна дополнительная реабсорбция, но чаще всего клетки *скретируют* его в нефрон. Большинство изменений выводимого из организма объема следуют как раз из отклонений в секреции клеток дистального отдела.

ДИСТАЛЬНЫЕ НЕФОНЫ КОНТРОЛИРУЮТ УРОВЕНЬ K^+ С ПОМОЩЬЮ СЕКРЕЦИИ

В клетках дистального канальца и собирательной трубки накапливается большое количество калия, попавшего туда натрий-калиевыми *насосами*, которые находятся по большей части в базолатеральной мембране. *Электрический градиент* (потенциал) базолатеральной мембраны довольно высок (–70 мВ), что нужно для противодействия градиенту концентрации калия и предотвращения утечки его в интерстициальное пространство, но потенциал апикальной мембраны (обращенной внутрь нефрона) меньше и не может помешать утечке. Получается простой способ выделения калия: K^+ проникает в клетку из крови, удаляясь

в полость нефрона. Как этим объясняются отклонения в выделяемом с мочой количестве калия?

1. **Повышение внутриклеточного K^+ сопровождается повышением экскреции K^+ .** Как мы уже говорили раньше, из организма будет выводиться больше калия при любом повышении его содержания в клетках дистального канальца (или собирательной трубки), поскольку увеличится разница концентрации, приводящая к перемещению калия внутрь нефрона. Но содержание калия в указанных клетках обычно отражает содержание калия и в прочих клетках организма. Вот способ управления калием во всех клетках тела; изменения, повышающие уровень калия внутри них, усилят секрецию.

2. **Секреция альдостерона обеспечивает регуляцию K^+ по принципу обратной связи.** Внутриклеточному содержанию K^+ (и, следовательно, выделению) свойственно повышаться и падать одновременно с уровнем K^+ в плазме, что позволяет в некоторой степени регулировать уровень калия. Уровень калия в плазме регулируется еще одним неактивным до определенного момента механизмом. Повышение уровня K^+ в плазме подталкивает кору надпочечников к выработке *альдостерона*, способствующего выделению и выведению калия из организма (как и реабсорбции натрия). В отличие от остальных систем обратной связи с участием альдостерона, калий воздействует на *кору надпочечников* напрямую, без посредничества ренин-ангиотензиновой системы.

3. **Экскреция K^+ и Na^+ часто коррелируют.** Выведение калия из трубчатых клеток также помогает объяснить нередко наблюдающуюся взаимосвязь между содержанием в моче натрия и калия. С увеличением количества натрия, попадающего в дистальный каналец, его излишки вызывают увеличение как реабсорбции натрия, так и выводимой из организма доли. Калий вытекает быстрее, поскольку больше положительного заряда (в виде Na^+) доступно для обмена с калием через внутреннюю мембрану; это позволяет большему количеству калия вытечь в нефрон, не наращивая электрический потенциал мембраны.

4. **Повышенный ток жидкости увеличивает экскрецию K^+ .** Когда поток в дистальном канальце усиливается, обыкновенно увеличивается и объем выводимого калия. Объясняется лучшим "вымыванием" выделенного калия у быстро движущегося потока, что понижает содержание K^+ в жидкости рядом со стенками, способствуя его выведению из клеток в полость нефрона.

5. **Na^+ – K^+ обмен становится заметным при ацидозе и алкалозе.** Выведение калия обычно усиливается при остром алкалозе и уменьшается при остром ацидозе. Соответствует известному обстоятельству, что алкалоз часто связан с попаданием калия в клетки, тогда как ацидоз – с его выведением. По всей видимости, калий меняется местами с H^+ . Например, при ацидозе H^+ попадает в клетку и реагирует с отрицательно заряженными белками, снижая их заряд. K^+ , наиболее распространенный катион (положительно заряженный ион) внутри клетки, неожиданно сталкивается с тем, что его стало чересчур много: в клетке не хватает отрицательного заряда, чтобы обеспечить работой весь калий. Поскольку ему легче всего пройти сквозь мембрану, часть калия покидает клетку. Так оно происходит и в клетках почек. При ацидозе же калий уходит от клеток дистального канальца и собирательной трубки в плазму; внутриклеточное содержание калия понижается, как и выходящее в полость нефрона количество. При алкалозе происходит обратное.

Помимо вышеописанного, может играть свою роль и не так давно (на момент написания книги) открытая протонно-калиевая АТФаза, меняющая водород на калий через мембраны клеток.

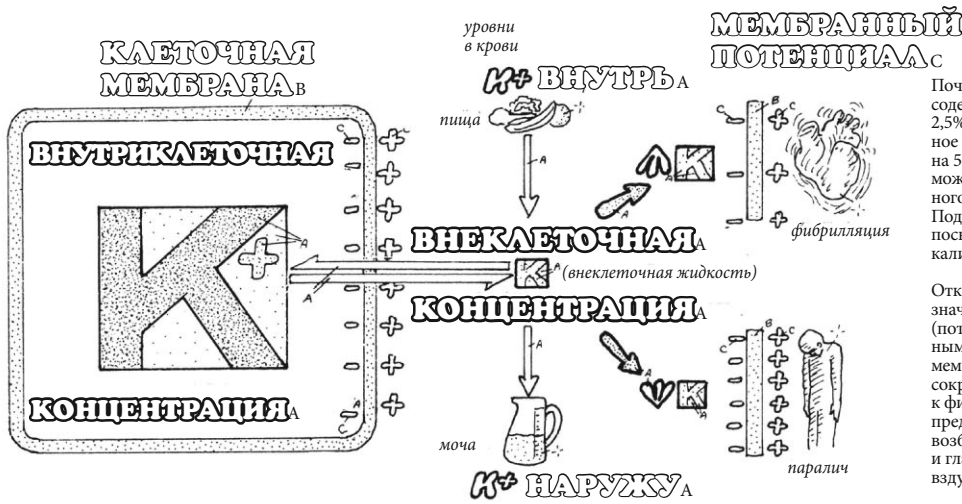
ЗАДАНИЯ: Красным цветом отмечайте все кровеносные сосуды (E), включая артериолы и капилляры.

1. Начните с верхнего уровня. Обратите внимание на большую зону в левой клетке, помеченную знаком K^+ , что символизирует большее содержание калия.
2. Закрасьте прямоугольную иллюстрацию (посередине страницы) прохождения фильтратом нефрона, начав с левого верхнего угла. Обратите внимание на отделение K^+ (A) от фильтрата (F),

когда он в первый раз возвращается в кровь из проксимального канальца (не раскрашен).

3. Закрасьте увеличенный вид процесса выделения. Обратите внимание на две стрелки, символизирующие градиенты концентрации K^+ в нижней клетке, и на то, как они уравновешивают электрические потенциалы (C) соответствующих мембран.
4. Закрасьте краткое изложение ниже, начиная с кружка, обозначающего повышенное содержание калия в крови.

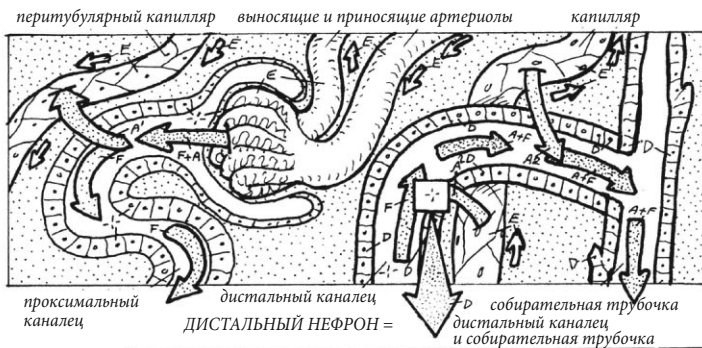
РОЛЬ K^+ В ВОЗБУЖДЕНИИ НЕРВОВ И МЫШЦ



Почти весь калий в организме (около 90%) содержится внутри клеток, и лишь примерно 2,5% – во внеклеточной жидкости (остальное – в костях). Небольшое понижение – на 5%, скажем, – количества калия в клетках может вызвать огромный прирост внеклеточного (в нашем примере – утроение, до 7,5%). Подобных перемен, однако, не происходит, поскольку почки управляют содержанием калия в плазме.

Отклонения уровня калия в плазме имеют значение потому, что возбудимость клеток (потенциал их мембран) связана с внеклеточным калием. Его увеличение деполаризует мембраны, повышая возбудимость (частоту сокращений) сердца, что может привести к фибрилляции. Понижение, напротив, предельно поляризует мембраны, уменьшая возбудимость. Нарушения работы скелетных и гладких мышц могут включать парезы, вздутие живота и понос.

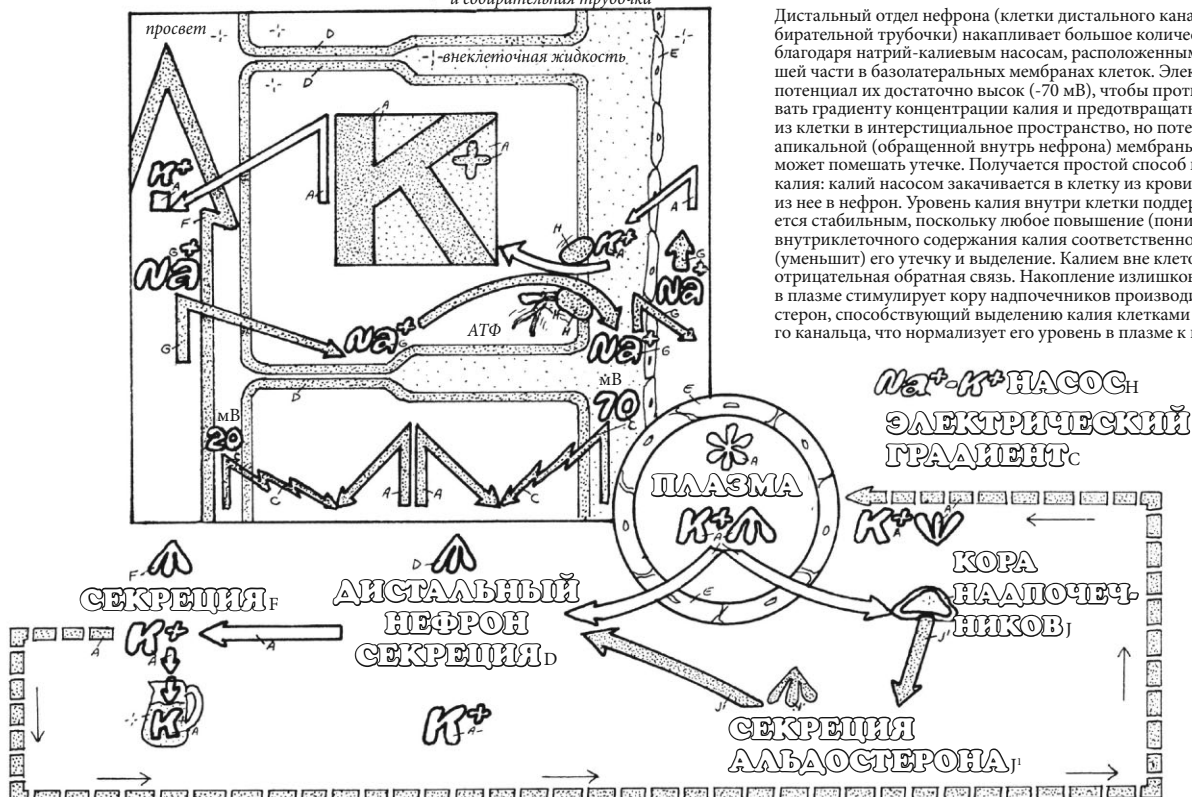
РЕГУЛЯЦИЯ УРОВНЯ K^+ ПУТЕМ СЕКРЕЦИИ В ДИСТАЛЬНОМ НЕФРОНЕ



КРОВЕНОСНЫЙ СОСУД
ФИЛЬТРАТ
K⁺ РЕАБСОРБЦИЯ
K⁺ СЕКРЕЦИЯ

K^+ реабсорбируется в проксимальном канальце и петле Генле; к дистальному канальцу остается лишь 5–10% от количества, просочившегося в нефрон из клубочка. Далее, в зависимости от условий, может произойти дополнительная реабсорбция, но чаще всего калий секретируется из крови в нефрон. Большинство изменений выводимого количества калия связаны с изменениями в секреции в этой части нефрона.

Дистальный отдел нефрона (клетки дистального канальца и собирательной трубочки) накапливает большое количество калия благодаря натрий-калиевым насосам, расположенным по большей части в базолатеральных мембранах клеток. Электрический потенциал их достаточно высок (-70 мВ), чтобы противодействовать градиенту концентрации калия и предотвращать утечку из клетки в интерстициальное пространство, но потенциал апикальной (обращенной внутрь нефрона) мембраны ниже и не может помешать утечке. Получается простой способ выделения калия: калий насосом закачивается в клетку из крови, выделяясь из нее в нефрон. Уровень калия внутри клетки поддерживается стабильным, поскольку любое повышение (понижение) внутриклеточного содержания калия соответственно усилит (уменьшит) его утечку и выделение. Калием вне клеток управляет отрицательная обратная связь. Накопление излишков калия в плазме стимулирует кору надпочечников производить альдостерон, способствующий выделению калия клетками дистального канальца, что нормализует его уровень в плазме к норме.



Животные, живущие в пресной воде, постоянно сталкиваются с проблемами водного баланса. В их плазме высокое содержание растворенных веществ (*осмолярность*), и она осмосом высасывает воду из окружения. Они справляются с постоянным избытком воды, выводя ее из организма в больших объемах. У животных суши – включая людей – проблема противоположная. В их среде обитания воды немного, и они сталкиваются с угрозой обезвоживания. Для сохранения воды птицы и млекопитающие выделяют очень малые объемы концентрированной мочи – но как?

ПЕТЛЯ ГЕНЛЕ СОЗДАЕТ ГИПЕРТЕНИЮ В ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

Только у птиц и млекопитающих моча *гипертоническая* (концентрация веществ (и давление) в ней больше, нежели в плазме). У них длинные петли Генле. Кроме того, организмы с более развитыми петлями способны выдавать еще более концентрированную мочу. Эти наблюдения подтолкнули первых исследователей к догадке, что гипертоническая моча образуется в петлях Генле. Ее опровергли первые же микроскопические исследования жидкости из дистального канальца, следующего сразу после петли Генле. Жидкость всегда *гипотоническая*, но не гипертоническая, что следовало бы из догадки. Похоже, давление мочи должно повышаться в собирательной трубке. Вклад петель Генле не так очевиден. Высасывая хлорид натрия и не давая воде последовать за ним, петли Генле создают в глубине мозгового вещества почек единственную в своем роде *гипертоническую интерстициальную жидкость*. Собирательные трубки проходят сквозь нее на пути к мочеточнику и пользуются *повышенным давлением* вокруг, позволяя воде вытягиваться осмосом из полости трубки в интерстициальное пространство.

Восходящая часть петли Генле активно реабсорбирует Na^+ , оставляя в качестве побочного продукта воду, что создает гипотонический раствор в дистальном канальце. Петли Генле юкстамедуллярных нефронов заходят в глубину мозгового вещества почек. Нисходящее колено довольно легко пропускает *натрий с водой*, и не похоже, чтобы у него были особые свойства. А вот после изгиба стенки трубопровода становятся не проходимыми для воды – свойство, которое можно наблюдать до дистального канальца включительно. К тому же восходящее колено активно перемещает хлорид натрия из нефрона в интерстициальное пространство. По большей части перемещение происходит в толстых (верхних) порциях восходящего колена, где клетки полны митохондрий – т.е. производителей АТФ. (Натрий пересекает внутреннюю мембрану клетки посредством системы совместного транспорта с хлоридом и калием. Оказавшийся внутри натрий вытягивается натрий-калиевыми насосами базолатеральных мембран. Хлорид, повинувшись притяжению, следует за ним другим путем, сохраняя электрическую нейтральность; в результате транспортируется хлорид натрия.)

Окончательная настройка объема и концентрации мочи происходит в собирательных трубках. Хотя восходящее колено перемещает хлорид натрия, мембраны его клеток препятствуют пытающейся, как обычно, последовать за ним воде, так что жидкость, попадающая в дистальный каналец, находится под низким давлением независимо от окончательного состава мочи. Транспортировка одного лишь хлорида натрия (*из непроницаемого для воды восходящего колена*) создает в мозговом веществе единственную в своем роде гипертоническую интерстициальную жидкость. Собирательные трубки каждого нефрона проходят через нее на пути к мочеточнику. При наличии АДГ (антидиуретического гормона, вазопрессина) последние участки *дистального нефрона* и вся протяженность собирательной трубки становятся проницаемыми для воды. При

течении жидкости через них вода входит в равновесие с жидкостью вне трубопровода. И чем дальше жидкость спускается по собирательным трубкам в мозговое вещество почки, тем выше ее концентрация (давление), пока моча на выходе в почечную лоханку не достигнет одной осмолярности с интерстициальной жидкостью в нижних отделах мозгового вещества почки. В общем-то, осмолярность этой жидкости устанавливает предел концентрации мочи. АДГ также делает последние участки собирательной трубки проницаемыми для мочевины, которая без возможности возвращения попадает в интерстициальную жидкость, внося существенный вклад в ее осмолярность.

Если АДГ не вырабатывается, что бывает при редком *несахарном диабете*, дистальный каналец и собирательная трубочка практически непроницаемы для воды. Давление гипотонической жидкости, поступающей в дистальный каналец, падает еще больше в связи с реабсорбцией солей (за которыми вода пройти не может). Давление у жидкости, достигающей конца собирательной трубки, меньше давления плазмы, что приводит к выделению больших объемов очень жидкой мочи. При этой болезни отсутствие АДГ вынуждает почки вырабатывать по тридцать литров мочи в день. Больным приходится пить по 120 стаканов воды в день, чтобы избежать обезвоживания.

АДГ СОХРАНЯЕТ ПОСТОЯННЫМ ОСМОТИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ ЖИДКОСТЕЙ ОРГАНИЗМА

При нехватке воды почки сохраняют ее; высокий уровень АДГ позволяет им избавляться от малых объемов концентрированной (гипертонической) мочи. При избыточном поступлении воды в организм уровень АДГ наименьший, и почки выводят излишки воды большими объемами жидкой (гипотонической) мочи.

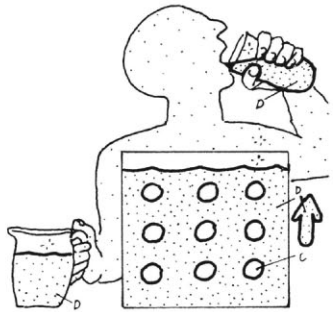
АДГ производится в нервных клетках гипоталамуса и аксональным транспортом доставляется в терминали аксонов, расположенные в задней доле гипофиза, где и хранится. Терминали выделяют его в "нужное время", так как нейронные осморцепторы, тоже находящиеся в гипоталамусе, очень чувствительны к осмотическому давлению плазмы. Они реагируют на малейшее повышение давления, ушачая импульсы, посылаемые клеткам, производящим АДГ. Импульсы передаются в гипофиз, терминалям аксонов, которые включают свои каналы, пропускающие кальций, таким образом (с помощью эоцитоза – см. разворот 20) стимулируя выделение гормона из депо. Так повышение осмотического давления внеклеточной жидкости (отражающееся на плазме крови) заставляет клетки гипоталамуса повышать темпы выработки АДГ и высвобождения его из депо в гипофизе. С кровью АДГ попадает в почки, где добавляет (посредством цАМФ-протеинкиназы) в мембраны клеток дистального отдела нефрона каналы, пропускающие воду. Это помогает удержать в почках воду и снижает осмотическое давление. Кроме того, осморцепторы гипоталамуса возбуждают расположенные там же центры жажды, которые вызывают желание пить. Питье большого количества воды разводит (уменьшает плотность) телесных жидкостей. И, напротив, при понижении осмотического давления плазмы уменьшаются выделение АДГ и ощущение жажды.

Регуляция осмотического давления важна. Когда оно низкое, вода вытекает в разбухающие клетки – что несет угрозу клеткам головного мозга, стесненным прочным черепом. Симптомы могут включать тошноту, общее недомогание, спутанность сознания, вялость, припадки, кому. При высоком осмотическом давлении клетки сжимаются; неврологические симптомы включают вялость, слабость, припадки и кому. Иногда дело может закончиться даже смертью.

ЗАДАНИЯ: Голубым – D, темным цветом – G; желтым – H, красным – I, а J – фиолетовым.

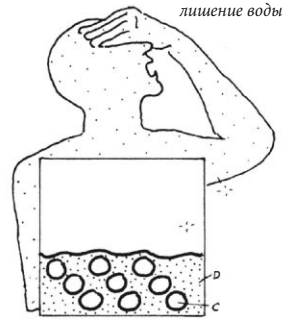
- Начните с закрашивания прямоугольных границ (A и B) двух больших схем, изображающих нефрон почки. Они показывают, какая часть нефрона расположена в корковом (A) и какая – в мозговом веществе (B) почки.
- Закрасьте состояние низкой осмолярности слева, начав с нарисованного человека выше, после чего закрасив границы собственно нефрона (D¹ и E). Закрасьте все кружки со стрелками.

- То же проделайте для правой схемы, отмечая про себя влияние АДГ (G¹) на собирательную трубку и часть дистального канальца (гормон делает их проницаемыми для воды).
- Начиная с первого шага, закрасьте рисунок справа внизу, показывающий влияние повышенной осмолярности на выделение АДГ и реабсорбцию воды. То же для общей схемы слева. Цифры в ней относятся к рисунку.

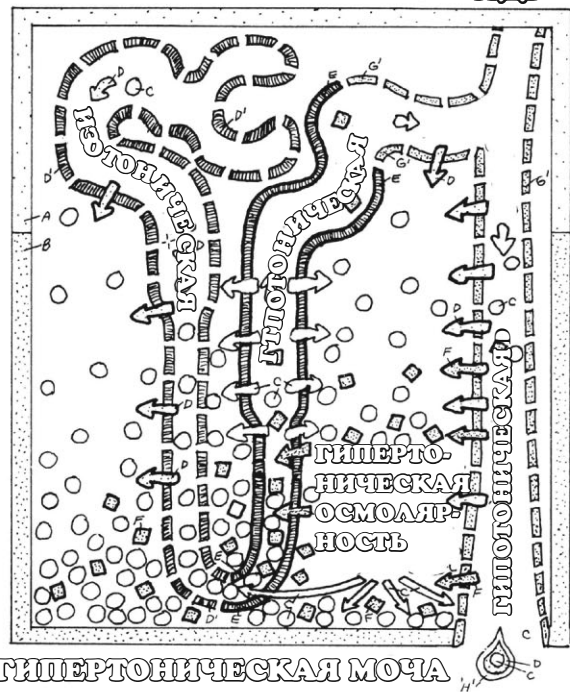
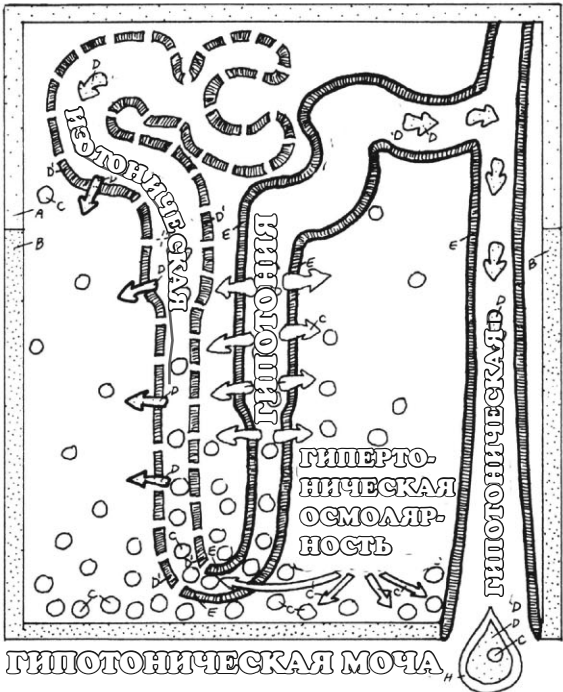


НИЗКАЯ ОСМОЛЯРНСТЬ
 ∇ АДГ

При нехватке воды (правая схема) почки сохраняют воду: выделяют малое количество концентрированной (гипертонической) мочи. При переизбытке (левая схема) они выделяют лишнюю воду с большими объемами жидкой (гипотонической) мочи. Для этого петли Генле юкстамедуллярных нефронов проникают в самую глубь мозгового вещества почек. Восходящее колено петли активно выводит из полости нефрона хлорид натрия, но пресекает попытки воды последовать за ним (стенки для нее непроницаемы), так что давление поступающей в дистальный каналец жидкости неизменно низкое, каким бы ни был конечный состав мочи. Кроме того, такая транспортировка NaCl (без воды) создает в мозге почки единственную в своем роде гипертоническую интерстициальную жидкость. Собираательные трубки проходят через нее на пути к мочеточнику. При наличии антидиуретического гормона (правая схема) последние участки дистального канальца и вся собираательная трубка начинают пропускать воду сквозь стенки. Здесь вода входит в равновесие с интерстициальной жидкостью; на выходе из дистального канальца жидкость изотоническая, тогда как осмотическое давление жидкости на выходе из собираательной трубки настолько же высоко, как у интерстициальной жидкости в нижних отделах мозгового вещества почек. Без АДГ (левая схема) дистальный каналец и собираательная трубка практически непроницаемы для воды. Низкое давление жидкости, поступающей в дистальный каналец, понижается еще больше с выведением из нее солей (за которыми вода выйти не может). На выходе из собираательной трубки моча по-прежнему гипотоническая. АДГ также делает последние участки собираательной трубки проницаемыми для мочевины, которая попадает в интерстициальную жидкость без возможности вернуться, внося существенный вклад в ее осмолтность.

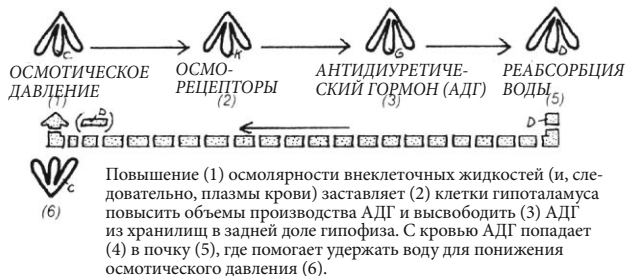
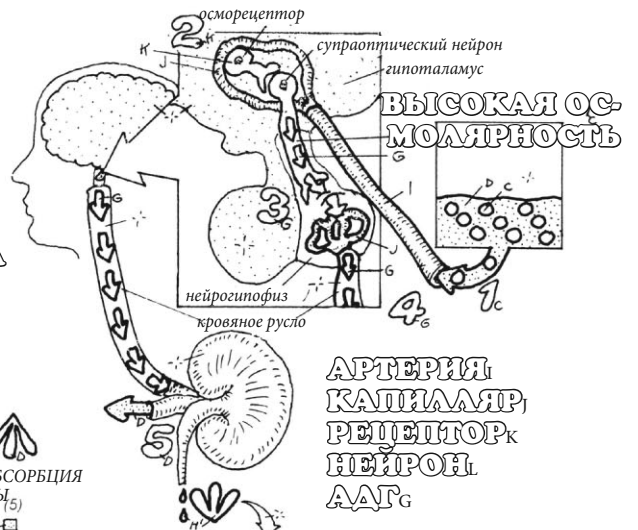


ВЫСОКАЯ ОСМОЛЯРНСТЬ
 ∇ АДГ



КОРКОВОЕ ВЕЩЕСТВО ПОЧКИ^А
МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО ПОЧКИ^В
ХЛОРИД НАТРИЯ^С ∇ ∇ ∇
ВОДА^Д ← ∇ ∇ ∇
(NaCl)^С

ВОДОПРОНИЦАЕМАЯ
МЕМБРАНА^Д
НЕПРОНИЦАЕМАЯ ДЛЯ ВОДЫ
МЕМБРАНА
МОЧЕВИНА^Е ∇ ∇ ∇
АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ
ГОРМОН (АДГ)^С
ВЛИЯНИЕ НА МЕМБРАНУ^С



НОРМАЛЬНАЯ ОСМОЛЯРНСТЬ^С
 ∇ ∇ ∇

Почки поддерживают состояние внутренней среды избирательным выведением из организма ионов и воды. Кроме того, они выводят отходы жизнедеятельности, наиболее значимый из которых – мочевина. Она вырабатывается печенью и содержит азот из аминокислот или белков. В результате разрушения получается аммиак, который отлично растворяется в воде и крайне ядовит. К счастью, печень быстро преобразует его в относительно безвредную мочевины. Переработка белков дает в день около 30 грамм мочевины, уходящей из организма с мочой. Поскольку ионы и мочевины растворяются в воде, их выведение неизбежно тянет воду следом. Без выведения воды в моче не обойтись, поэтому задача почек – сохранять воду, когда ее мало, производя концентрированную мочу. Что мы подразумеваем под "концентрированностью"?

ОБЩАЯ ОСМОТИЧЕСКАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ИЗМЕРЯЕТСЯ В МИЛЛИОСМОЛЯХ

Обычно мы выражаем содержание в растворе чего-то – той же мочевины – количеством молей (1 моль = 6×10^{23} молекул) этого вещества на каждый литр раствора. Это будет молярная концентрация мочевины. Когда число чересчур мало, мы ради удобства уменьшаем порядок на три цифры, переводя его в миллимоли (ммоль; 1 моль = 1000 миллимолей). В каждом растворе у каждого вещества своя молярная (миллимолярная) концентрация. Когда речь заходит об осмотических перемещениях воды, вклад молекул с ионами в осмотические давления практически одинаков. Осмотическое давление раствора, содержащего 100 ммоль мочевины, равно давлению того же количества раствора со 100 ммоль глюкозы, поскольку в них одинаковое количество молекул на литр. Раствор с обоими веществами (100 ммоль мочевины и 100 ммоль глюкозы) содержит вдвое больше молекул на литр, оказывая вдвое большее осмотическое давление. Сумма молярных концентраций всех молекул и ионов раствора называется осмолярной концентрацией или осмолярностью (Осм). Иногда мы пользуемся миллиосмолями (мОсм), которых 1000 на каждый осмоль. "Общая концентрация растворенных веществ" в растворе, содержащем 200 ммоль мочевины с глюкозой, составляет 200 миллиосмолей. (Учтите, что 100 ммоль хлорида натрия равны 200 мОсм, потому что в них 100 мм натрия и 100 мм хлорида.) Общая концентрация плазмы крови поддерживается на уровне около 300 мОсм; в моче обычно 950 мОсм, но значение может колебаться от 50 до 1400 мОсм.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В НИЖНЕЙ МЕДУЛЛЯРНОЙ ЧАСТИ МОЖЕТ ДОСТИГАТЬ 1400 мОсм

Na^+ насосы в петле Генле создают градиенты лишь в 200 мОсм. Выведение концентрированной мочи требует от интерстициальных пространств мозгового вещества почек в 4–4,5 раз более высокой концентрации (от 1200 до 1400 мОсм), чем в плазме крови. Для ее создания почки используют натриевые насосы восходящего колена петли Генле, создающие разницу концентрации величин лишь в 200 мОсм. Поскольку жидкость, попадающая в петлю из проксимального канальца, изотонична плазме (300 мОсм), наибольшая возможная концентрация за пределами нефрона не должна превышать 500 мОсм. Как же почки добиваются значения в 1400 мОсм?

Способность натриевого насоса создавать градиент в 200 мОсм называется "одиночным эффектом". Это воздействие множится в несколько раз благодаря встраиванию насосов в клетки двух потоков, движущихся по петле Генле в противоположных направлениях (противотоки).

ПРОТИВОТОЧНО-МНОЖИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА ПЕТЛИ ГЕНЛЕ

По нисходящей части доставляются концентраты в насосы восходящей части. Восходящее колено водонепроницаемо; NaCl выкачивается в интерстициальную жидкость (ИСЖ), но вода за ним не следует. Выкачанный хлорид натрия создает маленькую разницу концентрации, 200 мОсм, несколько повышая давление ИСЖ. Нисходящее колено проницаемо и для хлорида натрия, и для воды; хлорид натрия диффундирует по градиенту из ИСЖ в нисходящее колено, тогда как повышенное осмотическое давление тянет воду в другую сторону. Потеря воды и прибавление растворенных веществ повышают осмотическое давление до уровня ИСЖ. Только вот более концентрированная жидкость в нисходящем колоне не стоит на месте! Она течет в восходящее колено, где насосы создают тот же градиент в 200 мОсм – только теперь нижнее и верхнее значение градиента повысились, что еще более повышает давление ИСЖ. И так вновь и вновь – все более концентрированный хлорид натрия попадает в нисходящее колено и движется к насосам восходящего; одиночный эффект умножается в несколько раз. Концентрация веществ в ИСЖ повышается, пока не наступит стабильность, при которой поступающий в ИСЖ объем уравнивается исходящим с кровью.

Схема посередине страницы с иллюстрациями показывает систему в стабильном состоянии. Обратите внимание, что проксимальный каналец продолжает снабжать петлю изотоническим (300 мОсм) раствором, но по мере спуска концентрация его повышается – добавляется хлорид натрия, а вода уходит. Наиболее высокая концентрация на изгибе. На подъеме она уменьшается, так как хлорид натрия выкачивается из нее без воды. В конце концов, жидкость покидает петлю даже менее концентрированной (100 мОсм), чем она была на входе. Поскольку восходящее колено водонепроницаемо, в ИСЖ мозгового вещества остается гораздо больше хлорида натрия, чем воды.

ВАЖНЫЙ ВКЛАД МОЧЕВИНЫ В ТКАНЕВУЮ ЖИДКОСТЬ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ

Помимо воздействия на проницаемость для воды, АДГ еще повышает проницаемость собирательных трубочек, расположенных в нижних отделах почечного мозга, для мочевины. Под влиянием АДГ мочевины вносит серьезный вклад в осмотическое давление ИСЖ мозгового вещества почки. Она оказывается в ИСЖ нижних отделов без шанса выбраться обратно, протекая по такому кругу: нижние собирательные трубки → ИСЖ нижних отделов мозгового вещества почки → тонкое восходящее колено петли → толстое восходящее колено → дистальный каналец → собирательная трубка → нижние собирательные трубки → ... Эта циркуляция происходит потому, что верхние собирательные трубочки непроницаемы для мочевины и при реабсорбции воды концентрация мочевины повышается. При дальнейшем спуске собирательная трубка становится проницаемой (из-за АДГ), и мочевины диффундирует в ИСЖ. Оттуда часть ее диффундирует в тонкую нижнюю часть восходящего колена петли, проницаемую для мочевины. Стенки толстой верхней части, как и дистального канальца, мочевиной не проходятся. При вытягивании воды оттуда ее концентрация повышается еще больше – и она возвращается в собирательную трубку, чтобы вновь пройти тот же круг. Так мочевины ходит по кругу в непрерывно возрастающей (даже в ИСЖ) концентрации, пока не наступит стабильность, при которой поступления "новой" уравниваются количеством мочевины, уносимой кровообращением.

ЗАДАНИЯ: Е – голубым, В, С и D – темными цветами.

1. Сначала полностью закрасьте вопрос-заголовок в левом верхнем углу, не забывая, что насос (В), выкачивающий NaCl , получает другой цвет. Далее закрасьте рисунок петли Генле справа.
2. Закрасьте противоточный мультипликатор, начиная с левого верхнего угла, где растворенный NaCl (А) попадает в нисходящее колено. Спуститесь вниз по нему, закрашивая номера и вещества в интерстициальной жидкости, а также ломанные

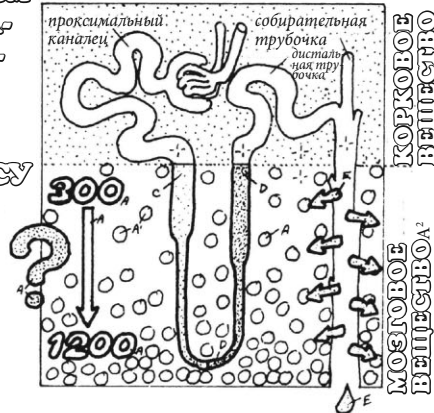
стрелки (А), изображающие градиент и диффузию в нисходящее колено. Пунктирная стенка намекает, что мембраны клеток нисходящего колена проходимы для воды (Е) (толстые стрелки, направленные в ИСЖ). После того поднимитесь по восходящему колону.

3. Закрасьте изображение того, как мочевины не может выбраться из ИСЖ. За ненадобностью в точном изображении все части нефрона сильно упрощены. Отметьте, что здесь проходимы для воды мембраны (пунктир) не закрашиваются.

ПРОБЛЕМА:
КАК СОЗДАТЬ 300–1200 МОСМ
КОНЦЕНТРАЦИОННЫЙ ГРА-
ДИЕНТ В МОЗГОВОМ ВЕЩЕ-
СТВЕ ПОЧКИ В 200 МОСМ?

200 ТОЛЬКО ЛИШЬ
БЛАГОДАРЯ NaCl НАСОСУ

Выделяя концентрированную мочу, почка сохраняет
нужную организму воду. Это требует в 4–4,5 раз (1200–
1400 мОсм) большей концентрации в интерстициальной
жидкости (ИСЖ), нежели в плазме (300 мОсм). Для соз-
дания такой концентрации почки имеют натриевые
насосы, создающие разницу всего-навсего в 200 мОсм.
Поскольку жидкость, попадающая из проксимального
канальца в петлю, изотоническая, выходит, что наи-
большая возможная концентрация – 500 мОсм. Как же у
почек получаются 1200?

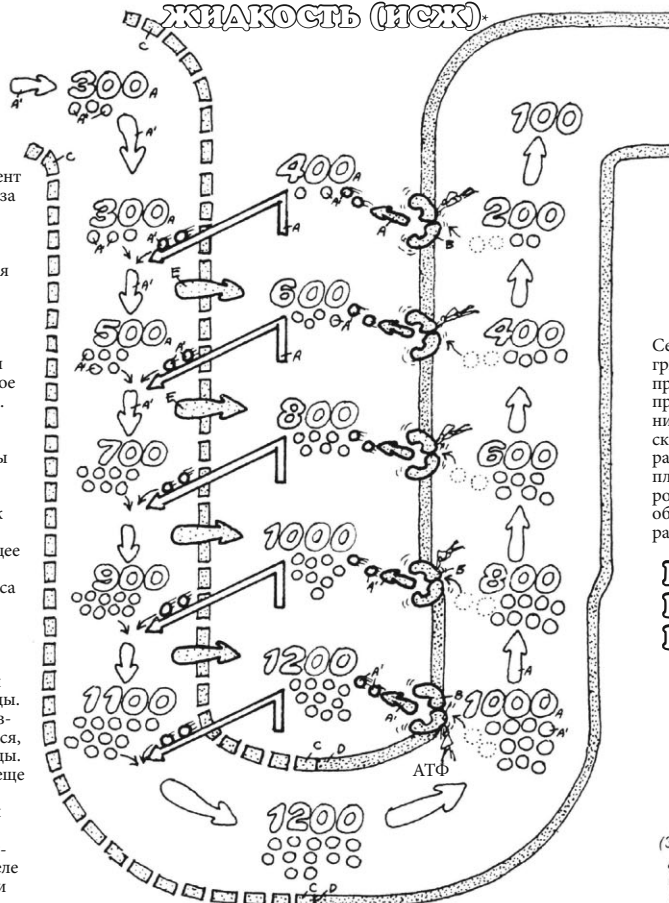


ПЕТАЛЯ ГЕНЛЕ
НИСХОДЯЩЕЕ КОЛЕНО
ВОСХОДЯЩЕЕ КОЛЕНО
NaCl РАСТВОРА
ВОДА

РАСТВОР:
ПРОТИВОТОЧНЫЙ
МНОЖИТЕЛЬ

Умение натриевых насосов создавать градиент
в 200 мОсм усиливается в несколько раз из-за
встраивания насосов в восходящее колено
двух потоков, текущих в противополож-
ных направлениях (противотоки) по петле
Генле. Восходящее колено непроницаемо для
воды. Хлорид натрия выкачивается в ИСЖ,
создавая небольшой градиент (200 мОсм)
и повышая там осмолярность выше уровня
плазмы. Нисходящее колено проницаемо
и для хлорида натрия, и для воды. Они сами
собой уравновешиваются, чтобы содержащее
нисходящего потока соответствовало ИСЖ.
Но не забывайте, что поток с повышенной
концентрацией не стоит на месте! Он течет
к восходящему колону с его насосами, чтобы
они вновь создали разницу в 200 мОсм –
только теперь нижнее и верхнее значение
градиента соответственно повышаются. Так
повторяется вновь и вновь: раствор повы-
шенной концентрации наполняет нисходящее
колено, доставляющее жидкость к насосам
восходящего – одиночное воздействие насоса
множится. Схема посередине показывает
стабильное состояние системы. Обратите
внимание, что петля по-прежнему полу-
чает изотоническую жидкость (300 мОсм),
но при спуске концентрация ее повышается
с добавлением хлорида натрия и уходом воды.
Наиболее высокая концентрация внизу, на из-
гибе. При подъеме концентрация понижается,
так как хлорид натрия выкачивается без воды.
В конце концов, жидкость покидает петлю еще
менее концентрированной (100 мОсм), чем
на входе. В ИСЖ мозгового вещества почки
остается больше хлорида натрия, чем воды,
поскольку восходящее колено водонепрони-
цаемо. (Примечание: схема упрощена. На деле
насосы расположены только в толстой части
восходящего колена.)

**ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ
ЖИДКОСТЬ (ИСЖ)**



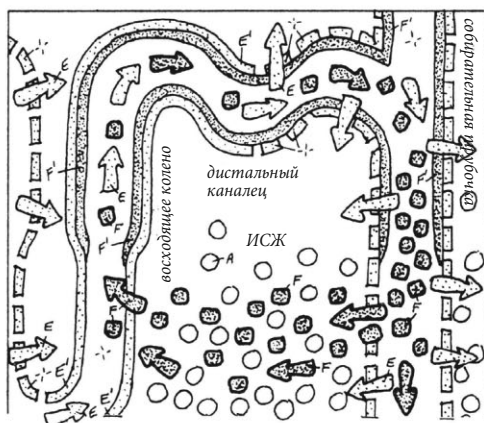
Североамериканскому пустынному
грызуну, называемому кенгуровым
прыгуну, незачем пить, так как его
противоточно-множительный меха-
низм способен доводить осмотиче-
ское давление ИСЖ до значения, в 20
раз превышающего осмолярность
плазмы крови. Его моча концентри-
рована настолько, что зверек может
обходиться водой, получаемой при
распаде углеводов.

**ВАРИАЦИИ
КОНЦЕНТРАЦИИ
ИСЖ**

Человек способен поддерживать
только вчетверо большую концен-
трацию ИСЖ мозгового вещества почки,
чем у плазмы крови. Следовательно,
наибольшая возможная концен-
трация мочи вчетверо превышает
таковую у плазмы.



**ЕЖЕДНЕВНОЕ
ПОТРЕБЛЕНИЕ
ЖИДКОСТИ**



**ЗАДЕРЖКА
МОЧЕВИНЫ
НО БАРЬЕР
МОЧЕВИННЫЙ БАРЬЕР**

В присутствии АДГ мочевина оказывается в ИСЖ
без возможности выбраться обратно, внося свою
лепту в концентрацию растворенных веществ.
Проследите за мочевиной, текущей по кругу
от собирающей трубки через ИСЖ, восходящее
колено и дистальный каналец обратно в собира-
тельную трубку. Внимание на участки, непроницаемые
для мочевины, и участки, где реабсорбируется вода,
повышая концентрацию мочевины.

Как и любая ткань, мозговое вещество почек требует кровоснабжения, и при высокой концентрации веществ в ИСЖ следовало бы ожидать, что кровь вымывает их оттуда вследствие уравнивания с ИСЖ. Кровеносный сосуд, переходящий в непроницаемую венулу, подавал бы ей жидкость с концентрацией 1200–1400 мОсм! Так не происходит из-за особенной прямизны сосудов микрогемодиализаторного русла почек, *vasa recta*. Это длинные артериолы с легко проницаемыми стенками, обменивающиеся веществами с окружением по всей своей протяженности, подобно капиллярам. Они начинаются в корковом веществе, спускаются в мозговое, образуют петлю, после чего возвращаются в корковое. Важно то, что мозговое вещество они покидают на *уровне коры*. Немногие сосуды – если такие вообще существуют – входят в непроницаемую собирательную вену, пролегающую в глубине мозгового вещества, так что не многие вены – если такие вообще существуют – содержат высококонцентрированную (1200 мОсм) жидкость.

ВЕРХНИЕ ПРЯМЫЕ СОСУДЫ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПОЧЕК ЗАДЕРЖИВАЮТ ВОДУ; НИЖЕ ЗАДЕРЖИВАЮТСЯ РАСТВОРЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

Проследите за обменом воды и растворенных в ней веществ на схеме в правой части соседней страницы, где прямой сосуд выходит из коркового вещества, резко поворачивает на 180 градусов в глубине мозгового и возвращается в корковое, прежде чем войти в собирательную вену с ее непроницаемыми стенками. Вещества ($NaCl$ и (или) *мочевина*) просто перемещаются в ту сторону, где их концентрация меньше (на схеме – от больших чисел к маленьким). Вода тоже перемещается сама в обратном направлении, от меньшей концентрации веществ к большей. Заметьте, что вода всегда движется из нисходящего колена к восходящему (на схеме слева направо), а вещества – наоборот (справа налево).

Жидкость, поступающая в нисходящее колено прямого сосуда, изотонична: она берется из большого круга кровообращения. Жидкость на выходе из восходящего колена имеет немного повышенное осмотическое давление: в мозговом веществе она соприкасалась с его ИСЖ. Потому вода перемещается из нисходящего колена в восходящее, а прочие вещества – в обратную сторону. Примерно так же происходит с сосудами на каждом уровне мозгового вещества: вода "срезает дорогу", перемещаясь из нисходящего колена в восходящее, и потому почти не попадает в нижний отдел, где она могла бы разбавить гипертоническую ИСЖ. Вещества также "срезают", перемещаясь из восходящего колена в нисходящее, и мало чему удается перейти вместе с жидкостью, поступающей в вены. Хотя на каждом уровне вода и растворенные в ней вещества идут в указанных направлениях, на самом верш стрелки, изображающие

перемещение веществ, не показаны для заострения вашего внимания на том обстоятельстве, что вода никогда не доходит до нижних отделов. Точно так же стрелки течения воды ближе ко дну пропущены, чтобы заострить внимание на физической невозможности большей части веществ уйти оттуда.

Жидкость, покидающая мозговое вещество почек, несколько гипертонична. Обратите внимание, что жидкость, покидающая мозговое вещество наверху восходящего колена несколько гипертонична по сравнению с жидкостью, поступающей в нисходящее колено (350 мОсм против 300 мОсм). Противоточный обменник не идеален. Прямые сосуды уносят больше веществ из мозгового слоя почки, чем приносят. Еще они уносят воду, реабсорбированную из собирательных трубочек. Так как нефроны охотнее делятся с ИСЖ не водой, а прочими веществами, система обретет стабильность, только когда кровоток будет уносить излишки веществ с той же скоростью, с какой они образуются. Следовательно, жидкость в конце восходящего колена должна быть гипертоничной.

Поначалу кажется, что вывод из описанного выше (у крови, покидающей мозговое вещество почки, повышенное давление) противоречит утверждению о том, что противоточные множитель и обменник выполняют задачу сохранения воды. Противоречие разрешается тем обстоятельством, что мозг почки получает лишь крохотную толику крови, снабжающей почки, и тем, что значительная часть воды реабсорбируется в дистальном канальце (см. разворот 67), чего в сумме более чем достаточно для уравнивания слегка повышенного давления крови на выходе из мозгового вещества.

ПРОТИВОТОЧНЫЕ МНОЖИТЕЛЬ И ОБМЕННИК РАБОТАЮТ СООБЩА

Оба почечных механизма – множитель и обменник – работают сообща ради обеспечения повышенного давления ИСЖ, необходимого для сохранения воды. Нефрон (говоря точнее, петля Генле) выступает *противоточным множителем* – создает повышенное давление. Это активный процесс, требующий энергии от обмена веществ, что становится очевидным при активной транспортировке хлорида натрия. Кровоснабжение мозгового вещества (прямые сосуды *vasa recta*) действует как *противоточный обменник* – оно поддерживает стабильность гипертонической среды, уменьшая вероятность вымывания лишних веществ кровью. Здесь энергии не тратится; практически вся вода коротким путем переходит из нисходящего колена в восходящее в верхних частях обменника, так и не увидев дна, тогда как вещества таким же манером ходят у дна в обратную сторону, не имея возможности выбраться.

ЗАДАНИЯ: Теми же цветами, что на предыдущей странице, закрашивайте воду (В) и $NaCl$ (С). А – фиолетовым, D – красным, F – синим.

1. Начните с вопроса в левом верхнем углу; примите к сведению, что каждая строчка закрашивается иным цветом. Закрасьте длинный прямой капилляр, иллюстрирующий вопрос.
2. Закрасьте заголовок, "решение" и рисунок противоточного обменника на правой стороне. Учтите, что цифры, отображающие осмолярность в прямом сосуде, и цифры в ИСЖ не надо закра-

шивать. Начните с поступления артериальной крови (D) в левом верхнем углу рисунка и для начала закройте диффузию воды в сторону восходящего колена. Далее закройте диффузию $NaCl$ (С) в противоположную сторону, а также образование градиента концентрации.

3. Закрасьте *vasa recta* (A) и петлю Генле (F) на анатомическом изображении слева; больше на рисунке ничего трогать не нужно.
4. Закрасьте нижнюю схему, кратко излагающую механизмы, описанные на этой и предыдущей страницах.

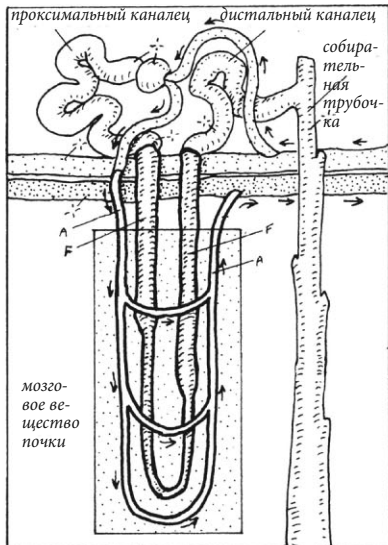
ПРОБЛЕМА:
КАК СОХРАНИТЬ + КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ (NaCl + мочевины) ОТ ВЫМЫВАНИЯ В (ВОДА) КОНЦЕНТРАЦИОННОГО ГРАДИЕНТА?

Все части мозгового вещества почки требуют для нормальной работы кровоснабжения. Но капилляр, покидающий нижние части мозгового вещества, вступал бы в равновесие с ИСЖ, оставляя воду и вынося в вену концентрированные вещества (NaCl и мочевины). Работа противоточно-множительного механизма пошла бы прахом.

РЕШЕНИЕ:
СОГНУТЬ КРОВЕНОСНЫЙ СОСУД (ПРЯМЫЕ СОСУДЫ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПОЧЕК) НАЗАД НА САМОГО СЕБЯ

Почки решают задачу, не позволяя сосудам выходить из внутренних (глубинных) частей мозгового вещества; все они выходят рядом с корковым слоем, где давление растворенных веществ практически одинаково с плазмой. Кровь переносят прямые сосуды, вслед за петлей Генле проникающие в мозговое вещество и возвращающиеся в корку. Эти петли с резким поворотом на 180 градусов называются vasa recta (прямые сосуды микрогемодиализаторного русла почек); они, подобно капиллярам, свободно обмениваются с ИСЖ вокруг них водой и прочими веществами.

АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ



ПРЯМЫЕ СОСУДЫ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПОЧЕК А ПЕТЛЯ ГЕНЛЕ Б

ДВА ПРОТИВОТОЧНЫХ МЕХАНИЗМА МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ

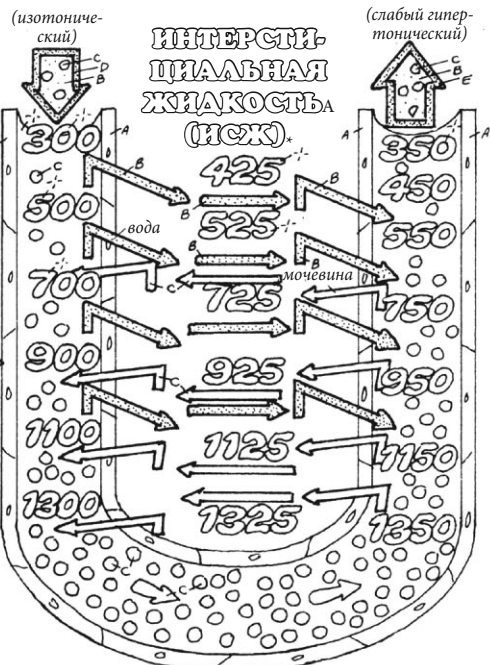
Нижний рисунок в общих чертах показывает взаимосвязанные противотоки воды и веществ, создающие и поддерживающие в ИСЖ область нигде более не встречающегося повышенного давления, что требуется для сохранения воды. Изображение множительного механизма (2) показывает, как хлорид натрия не может покинуть петлю Генле, что позволяет насосам восходящего колена достичь необходимого уровня давления. Изображение обменника (1) показывает, как снабжать мозговое вещество почки кровью, не нарушая концентрацию ИСЖ. Вода "срезает дорогу", не заходя в глубины мозгового вещества, а растворенные вещества по дороге к выходу перемещаются обратно в сосуд, ведущий ко дну, таким образом не имея возможности выбраться.

АРТЕРИАЛЬНАЯ КРОВЬ Д



ВЕНОЗНАЯ КРОВЬ Е

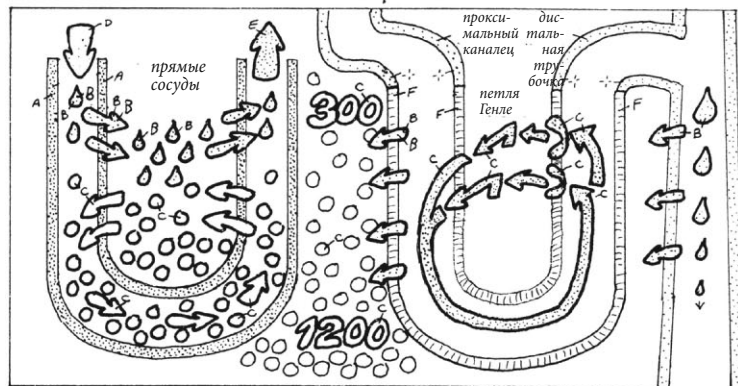
ПРОТИВОТОЧНО-МНОЖИТЕЛЬНЫЙ ОБМЕННИК А



Vasa recta обмениваются водой и растворенными в ней веществами на всем своем протяжении. Жидкость на входе в нисходящее колено сосуда одного давления с плазмой – она берется из большого круга кровообращения. Жидкость на выходе из восходящего колена гипертонична; она поступает с изгиба петли, расположенного в глубине мозгового вещества, где давление ИСЖ и жидкости в сосуде равно высоко. Потому вода перемещается из нисходящего колена в восходящее, в то время как растворенные вещества идут в обратную сторону. Примерно так же происходит на каждом уровне мозгового вещества: вода переходит в восходящее колено, в основной массе минуя дно, где она могла бы разбавить гипертоническую ИСЖ. Прочие вещества тем же манером перемещаются из восходящего колена в нисходящее, и не многим из них удается уйти с жидкостью в вену.

ОБМЕННИК А ПАСИВНО СЛЕДУЕТ 1 ГРАДИЕНТУ С

МНОЖИТЕЛЬ: АКТИВНО СОЗДАЕТ 2 ГРАДИЕНТ: F



ПАСИВНО А

АКТИВНО F

Одна из важнейших задач почек – регуляция объема *внеклеточной жидкости* (ОВЖ). Она важна тем, что объем плазмы во многом определяется этим объемом; плазма и другие внеклеточные пространства постоянно обмениваются жидкостью сквозь стенки капилляров. Когда объемы плазмы и внеклеточной жидкости падают, жидкости может не хватить на заполнение всех сосудов, и, несмотря на секундные компенсаторные реакции (учащение сердцебиения и повышение сопротивления сосудов), в долгосрочной перспективе следует ожидать понижения кровяного давления. С другой стороны, увеличение объема внеклеточной жидкости может чрезмерно переполнить сосуды; их тонус повысится, из чего в долгосрочной перспективе следует повышение давления. Обычно этого не происходит, потому как, невзирая на огромные колебания в количестве поглощенной воды и соли, объемы плазмы и внеклеточной жидкости более-менее удерживаются на одном уровне – ими управляют почки, так что и ответственность за долгосрочную регулировку кровяного давления лежит на почках (см. разворот 47).

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ ОБЪЕМ ЖИДКОСТИ ОТРАЖАЕТ КОЛИЧЕСТВО NaCl

АДГ приводит ОВЖ в соответствие количеству NaCl. Главнейший фактор, определяющий ОВЖ, – *общее количество* (не концентрация) хлорида натрия во внеклеточных пространствах. Это связано с жесткой регулировкой концентрации механизмами, показанными на соседней странице. Говоря вкратце, увеличение количества NaCl *заставляет почки удерживать воду, разбавляющую хлорид натрия*, но заодно и повышающую ОВЖ. Напротив, убыль хлорида натрия сопровождается повышенным выведением воды из организма и понижением ОВЖ. Это происходит, потому что: (1) хлорид натрия – самое распространенное *растворимое вещество внеклеточной жидкости*, а значит, он сильно влияет на осмотическое давление (концентрацию растворенных веществ) ВЖ; кроме того, (2) на осмотическое давление сильно влияет антидиуретический гормон. *"Быстрая осмотическая реакция"* АДГ на повышение количества соли показана на развороте, где она ради удобства разбита на два этапа. На этапе А резко повышается количество NaCl без перемен в объеме жидкости. Результат – повышенная концентрация NaCl и осмотическое давление. На этапе Б осморецепторы гипоталамуса отвечают (разворот 66) выделением АДГ, что способствует реабсорбции воды, пока содержание хлорида натрия не вернется к нормальному уровню. Излишек NaCl куда не девается, и ОВЖ повышен. На деле все происходит без задержки. Компенсация посредством АДГ относительно быстра и точна, так что количества NaCl и жидкости обычно повышаются и снижаются одновременно, с разве что небольшими отклонениями концентрации NaCl.

Действие альдостерона состоит в регуляции объема. Действие АДГ объясняет связь между NaCl и ОВЖ, но не то, как регулируется объем. За последнее отвечает *"медленная реакция объема"*, показанная на иллюстрации. Повышение объема жидкости запускает серию шагов (описанных на развороте 70), приводящих к торможению производства альдостерона корой надпочечников. Без альдостерона реабсорбция

NaCl дистальным канальцем уменьшается; больше соли попадает в мочу, утягивая за собой воду. Повышенного выделения АДГ, из-за которого удерживалась вода, больше не происходит: концентрация веществ приведена в норму, АДГ выделять незачем.

АДГ играет двойственную роль. Выделение АДГ для исправления отклонений в осмолярности жидкостей происходит быстро и по малейшему поводу: осморецепторы реагируют даже на процентное отклонение. Однако клетки, производящие АДГ, получают и другие команды от рецепторов давления (см. разворот 70), проявляющие себя при отклонениях объема жидкости в сосудах от 5 до 10 процентов. Тут АДГ выделяется для сохранения воды, какой бы ни была осмолярность плазмы. Иначе говоря, АДГ может выступать регулятором как осмолярности, так и объема. В дополнение к прямому увеличению реабсорбции воды, АДГ усиливает реабсорбцию натрия в собирательных трубках, увеличивая силу, тянущую воду назад в кровь.

СКФ и проксимальная реабсорбция могут изменяться при значительном увеличении объема. При еще более значительных увеличениях объема начинают играть роль новые факторы, так как нарушаются автоматическая регуляция СКФ и тубулогломерулярная обратная связь. В регуляцию объема включаются, помимо дистального отдела, остальные части нефрона. Некоторые реагируют на уменьшение активности симпатических нервов, обыкновенно происходящее из-за повышенного сосудистого давления. Мы можем обнаружить повышенное давление в капиллярах клубочка, следующее из расширения афферентной артерии вследствие уменьшения нервной активности. В итоге повышается СКФ. Еще мы можем обнаружить уменьшение реабсорбции натрия в проксимальном канальце; как известно, симпатические импульсы напрямую влияют на нее, и таково логичное следствие уменьшения их активности. Эти факторы повышают количество NaCl, достигающее дистального отдела, который без помощи альдостерона не справляется с нагрузкой, пропуская в мочу больше соли. Ко всему прочему, ощутимую лепту вносит предсердный натрийуретический гормон (ПНГ). Помните: ПНГ выделяется при расширении поверхности предсердия, помогает выведению натрия и тормозит выделение ренина, АДГ и альдостерона – все это уменьшает объем.

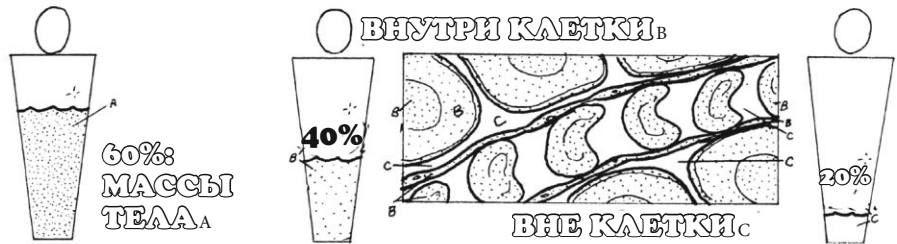
Альдостерон запускает синтез новых транспортеров Na⁺; АДГ встраивает новые водные каналы. Как АДГ и альдостерон воздействуют на клетки почек? АДГ образует новые каналы для воды в клетках собирательных трубочек и дистальных канальцев. Альдостерон способствует реабсорбции натрия в дистальных канальцах и собирательных трубочках. Гормон этот жирорастворим; он проходит плазматическую мембрану и реагирует с внутриклеточным белком-рецептором, воздействующим на ядро, что приводит к синтезу нового белка. Новый белок может участвовать в: (1) образовании новых натриевых каналов на внутренней мембране, помогая натрию попасть в трубчатые клетки; (2) образовании новых натрий-калиевых насосов на базолатеральной мембране, выкачивающих натрий из клетки в кровь; и (3) увеличении производства ферментов, дающих больше АТФ для питания насосов.

ЗАДАНИЯ: Теми же цветами, что ранее, закрашивайте воду (A) и NaCl (D).

1. Начните с верхнего уровня.
2. Раскрасьте быструю осмотическую реакцию на повышение концентрации растворенных в плазме веществ.
3. Раскрасьте медленную реакцию объема, исправляющую повышение объема жидкостей организма, показанную на рисунках C и C'.
4. На нижнем уровне раскрасьте воздействие АДГ (E) и альдостерона (F).

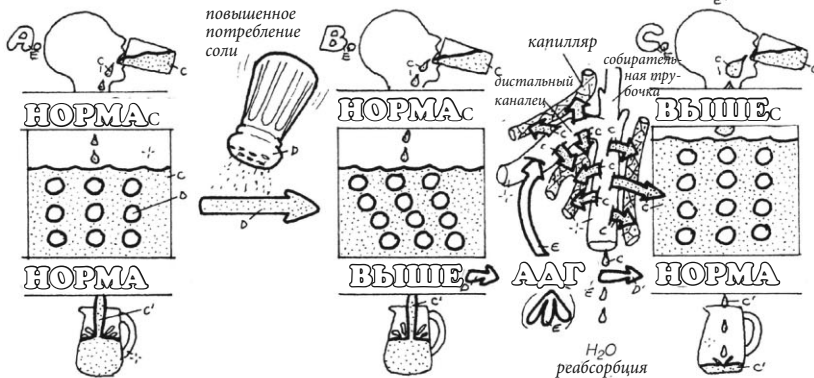
СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ В ОРГАНИЗМЕ А

Вода составляет 60% массы тела. Две трети находятся в клетках и одна треть – вне. Большинство клеточных мембран свободно пропускают воду в обе стороны.



УВЕЛИЧЕНИЕ И РЕГУЛЯЦИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО ОБЪЕМА С

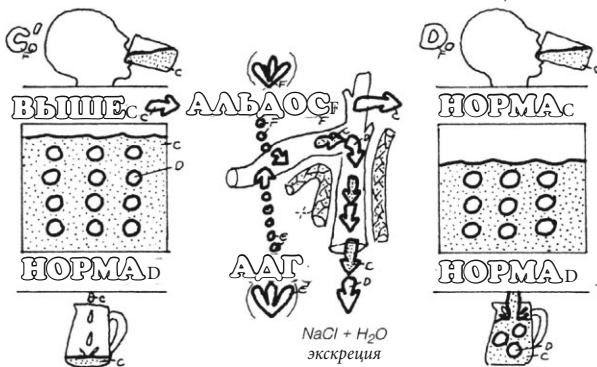
1 БЫСТРЫЙ ОСМОТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ: Е (AAG)E



КОНЦЕНТРАЦИЯ В РАСТВОРЕ (NaCl)D МОЧА С ААГ АЛЬДОСТЕРОН F

Не медля с ответом на изменения плазматической концентрации веществ (осмолярности), АДГ удерживает количество жидкости в организме практически на одном уровне осмотического давления. Стоит концентрации повыситься (больше растворенных в том же объеме воды веществ, что показывает средний рисунок из трех), как выделяется АДГ, уменьшая выводимый с мочой объем воды и т.о. восстанавливая прежнюю осмолярность. Но это повышает объем жидкости в организме. АДГ обеспечивает соответственное пополнение (или уменьшение) запасов при добавлении (убыли) растворенных веществ (в основном хлорида натрия). Общий объем жидкости в теле добросовестно повторяет изменения в объеме растворенных веществ.

2 БЫСТРЫЙ ВОЛЮМИЧЕСКИЙ ОТВЕТ: (V) F АЛЬДОСТЕРОН F



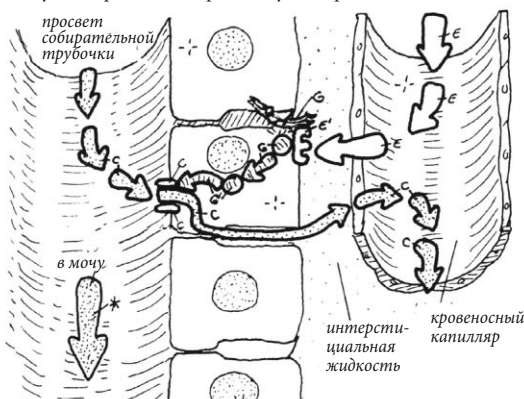
Повышение объема жидкости запускает серию шагов, приводящих к торможению производства альдостерона корой надпочечников. Без альдостерона дистальному каналцу сложнее реабсорбировать соль, и больше хлорида натрия утекает в мочу, утаскивая за собой воду. Повышенного выделения АДГ, из-за которого удерживалась вода, больше не происходит – концентрация исправлена, выделять АДГ больше незачем. (Повышение объема жидкости также способно помешать выделению АДГ.)

АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН G "РЕАБСОРБЦИЯ ВОДЫ" С

АДГ-РЕЦЕПТОР E

АТФ С → ЦИКЛИЧЕСКИЙ АМФ С

Действие АДГ заключается в создании новых каналов в клетках дистального канальца и собирательных трубочек. Гормон реагирует с рецептором базальной мембраны, активируя аденилатциклазу – фермент, преобразующий АТФ в цАМФ. Последний выступает вторичным мессенджером, запуская серию шагов, приводящую к образованию каналов для воды.



АЛЬДОСТЕРОН F "РЕАБСОРБЦИЯ NaCl" D

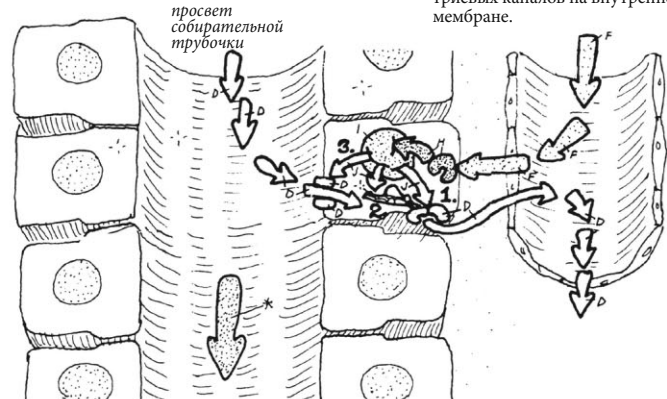
РЕЦЕПТОРНЫЙ БЕЛОК N

ЯДРО КЛЕТКИ

СИНТЕЗИРОВАННЫЙ БЕЛОК

БЕЛОК

Альдостерон способствует реабсорбции натрия; он проходит плазматическую мембрану и реагирует с белком-рецептором внутри клетки, который запускает синтез нового белка, который может участвовать в: (1) образовании новых натрий-калиевых насосов базальной мембраны; (2) производстве дополнительного АТФ; (3) образовании новых натриевых каналов на внутренней мембране.



Иллюстрации к предыдущей странице показали, как общее количество NaCl определяет ОВЖ. Основное внимание уделяется натрию, поскольку именно с ним работают регуляторные механизмы, а изменения в объеме хлорида в целом сопоставлены перемещениям натрия. Наш пример продемонстрировал, как увеличивается объем жидкости в организме при любом повышении количества натрия (или его хлорида) и как компенсаторные изменения помогают вернуть объем в норму. Здесь мы продолжим тему, пристальнее присмотревшись к тому, как почки регулируют ОВЖ с помощью гормональной регуляции выведения натрия из организма. Сейчас мы рассмотрим противоположный случай – обезвоживание.

Уменьшение ОВЖ встречается нередко. Оно происходит при обильной рвоте, поносе и обильном потении во время жары (тепловой удар). В каждом случае теряется большое количество натрия, и задействуются компенсаторные механизмы, восполняющие потери натрия и воды. Иллюстрации акцентируют внимание на *ренин-ангиотензин-альдостероновом ответе* – одном из наиболее важных механизмов. Его запускают несколько стимулов, и все они прямо или косвенно происходят от изменений ОВЖ (см. ниже).

ДЕЙСТВИЕ АНГИОТЕНЗИНОВ II И III: АЛЬДОСТЕРОН, ЖАЖДА И ВАЗОКОНСТРИКЦИЯ

На первом этапе ренин катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I. Когда ОВЖ снижается, специальные клетки, встроенные в афферентные артериолы там, где они *соприкасаются* с дистальным канальцем, образуя так называемый *юктагломерулярный аппарат* (разворот 62), выделяют ренин. Так назван фермент, вырезающий из плазменного белка *ангиотензиногена* (производства печени) небольшой кусочек в десять аминокислот под названием *ангиотензин I*.

Ангиотензины II и III стимулируют секрецию альдостерона, и человек испытывает жажду. Ангиотензин I преобразуется в еще меньший пептид (8 аминокислот), *ангиотензин II*, под воздействием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), которого больше всего в легких, но который можно найти и в других тканях. Наконец, из ангиотензина II получается совсем крошечный пептид, *ангиотензин III*. Ангиотензины II и III – активные вещества. Кроме сужения сосудов, оба они также повышают выработку альдостерона и желание пить. (Как раз из-за их действия на сосуды началось производство лекарств от гипертонии, действующих подавлением АПФ.)

Альдостерон стимулирует реабсорбцию Na⁺. Альдостерон с кровотоком попадает в почки, где помогает дистальному канальцу и верхним собирательным трубкам возвращать Na⁺ в кровь. За ним, сохраняя электрическую нейтральность, следует Cl⁻, а вода идет следом во имя поддержания осмотического равновесия. Итог – реабсорбция NaCl и воды; а ведь ангиотензины II и III еще увеличивают жажду. Так восстанавливаются привычные объем воды в организме и содержание NaCl. "Тонкой настройкой" их соотношения занимается механизм обратной связи АДГ, управляющий реабсорбцией воды для поддержания в организме постоянной концентрации растворенных веществ.

СЕКРЕЦИЯ РЕНИНА ВЫЗВАНА СНИЖЕНИЕМ ОБЪЕМА И ДАВЛЕНИЯ, А ТАКЖЕ СТИМУЛЯЦИЕЙ ЮКСТАГЛОМЕРУЛЯРНОГО АППАРАТА

Волюморецепторы низкого давления отслеживают объем внеклеточной жидкости. Точная связь между изменениями ОВЖ и выделением ренина пока не ясна. Известно несколько стимулов, увеличивающих его выделение, но насчет конкретных шагов от стимула до конечного ответа пока остается лишь догадываться. Во-первых, нужно понять, как отслеживается ОВЖ. По-видимому, эту задачу берут на себя рецепторы растяжения в стенках предсердия, около точек входа в него полых вен и легочных. Несмотря на свое сходство с артериальными рецепторами давления, они считаются *рецепторами объема (волюморецепторами)*, так как, в отличие от артерий, стенки предсердия податливо растягиваются без повышения давления, что делает их более восприимчивыми к объему, нежели к давлению.

Импульсы симпатических нервов стимулируют секрецию ренина. В нашем примере понижение объема ослабляет выходной сигнал рецепторов предсердия, и если объем изменился сильно, то понизится и давление в артериях. Как рецепторы объема в предсердии, так и артериальные рецепторы давления обыкновенно посылают нервные импульсы в ствол мозга, тормозя симпатические нервы. Снижение давления уменьшает активность его рецепторов, и симпатические нервы "снимаются с ручного тормоза". Почки получают шквал симпатических импульсов, побуждающих вырабатывать ренин.

Пониженное давление в афферентных артериолах стимулирует секрецию ренина. Второй по важности механизм, управляющий выработкой ренина, основывается на прямом воздействии давления в *афферентных артериолах* на почку. Его повышение тормозит выделение ренина; понижение (как в нашем примере) – увеличивает. Данный механизм не зависит от нервной системы. С перерезанными нервами он продолжит работать.

Уменьшение поступления жидкости в юктагломерулярный аппарат стимулирует секрецию ренина. Третья система – *юктагломерулярный аппарат*. Сложная структура, состоящая из секреторных клеток афферентной артериолы и специальных клеток в дистальном канальце, именующихся плотным пятном, которые тесно соприкасаются с первыми. Ослабление потока жидкости, протекающей по нефрону мимо плотного пятна, раздражает секреторные клетки, секретирующие в кровь ренин. Ослабление потока возникает при уменьшении СКФ, что может произойти в ответ на снижение артериального давления, особенно если сигналы симпатических нервов сужают афферентные артериолы. (Учтите, что сниженная СКФ сама по себе помогает компенсировать убыль жидкости, поскольку так снижается выводимый из организма объем.) Механизм выбрасывания ренина в большой круг кровообращения, где он ускоряет образование ангиотензинов II и III, которые, в свою очередь, увеличивают производство альдостерона – и так далее. Связь данной системы с механизмом, описанным на развороте 62 (который использует тот же самый юктагломерулярный аппарат для приведения СКФ отдельных нефронов в соответствие их возможностям по реабсорбции), неясна.

ЗАДАНИЯ: Теми же цветами, что на предыдущей странице, закрашивайте воду (А), раствор хлорида натрия (В), АДГ (Н) и альдостерон (G). Красный оставьте кровеносным сосудам (С).

1. Начните с рисунка в верхнем левом углу, который показывает источник объема внеклеточной жидкости. Обратите внимание на использование серого в окраске символов увеличения и уменьшения в цепи событий, приводящих к высвобождению ренина (D)

юктагломерулярными клетками (которые получают цвет кровеносных сосудов в увеличенном виде в центре страницы).

2. Раскрасьте участие ренина (D) в гормональной регуляции, в материале под увеличением, идя из печени слева к надпочечникам.

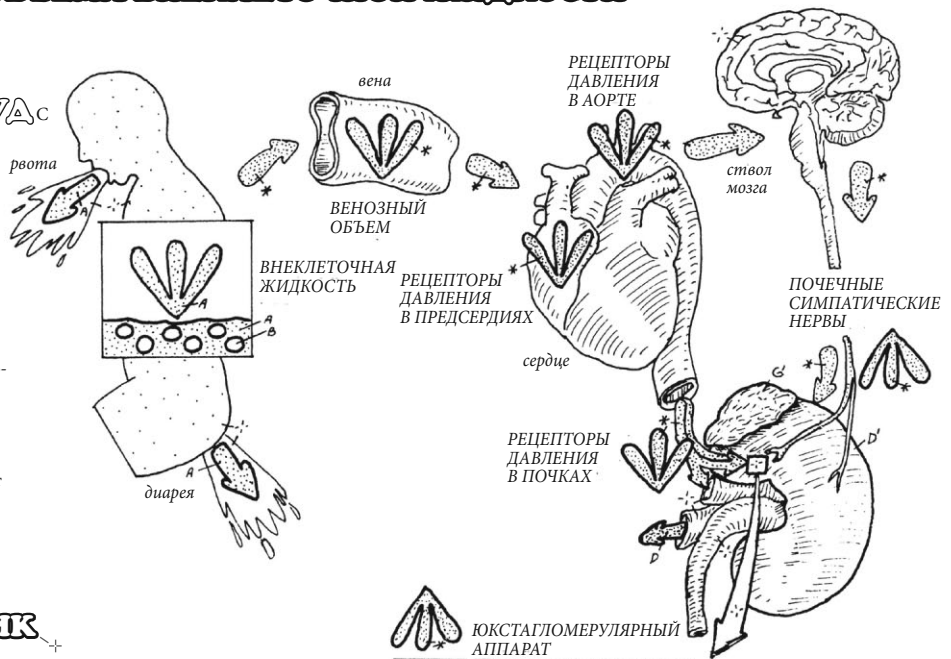
3. Раскрасьте эффекты альдостерона (G) в нижнем правом углу, следуя по пронумерованной последовательности, которая приводит к действиям АДГ на левой стороне.

ОБЕЗВОЖИВАНИЕ И КОНТРОЛЬ ОБЪЕМА ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ^A

ВОДА^A
РАСТВОР NaCl^B
КРОВЕНОСНЫЙ СОСУД^C

ПОВЫШЕНИЕ 
ПОНИЖЕНИЕ 

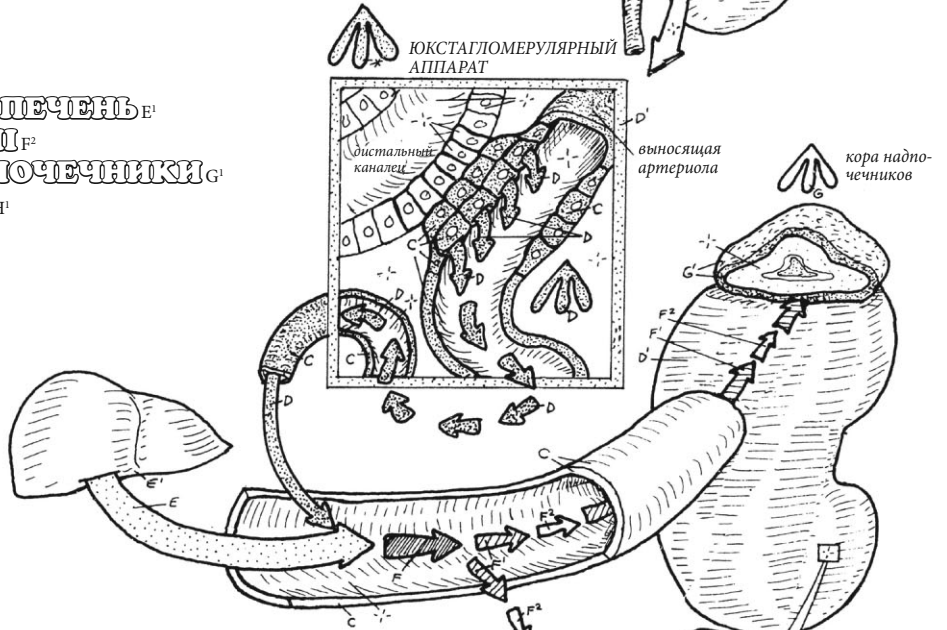
Уменьшение объема внеклеточной жидкости (как это происходит при неукротимой рвоте или диарее) активирует много процессов, сходящихся на стимуляции секреции ренина юкстагломерулярными клетками в приводящей артериоле. Предсердные волюмометреры и артериальные барорецепторы отвечают на уменьшение объема жидкости отправкой меньшего числа нервных импульсов в ствол мозга, и это активирует центры симпатической нервной системы. Симпатические импульсы, прибывающие в почки, стимулируют высвобождение ренина. Секрция ренина также может стимулироваться сниженным давлением, которое ставит под угрозу кровоток в почечной артерии.



ГОРМОНЫ / ИСТОЧНИК

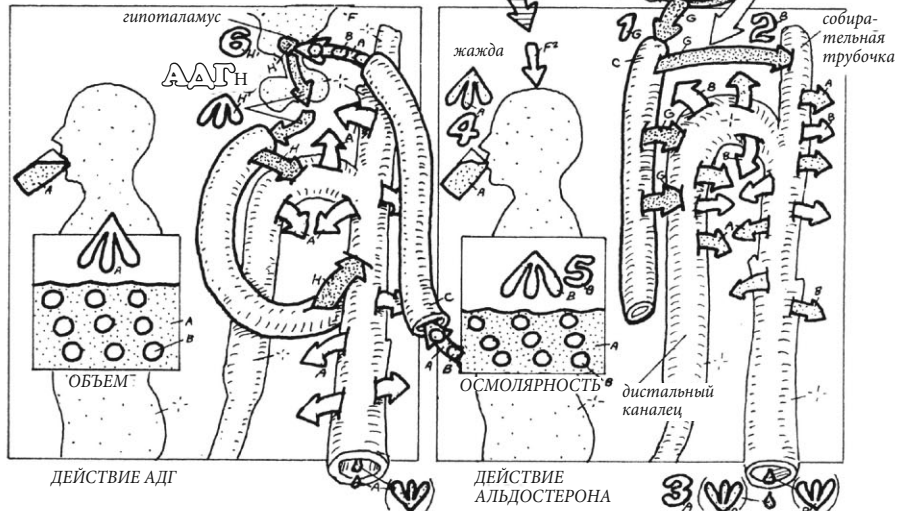
- РЕНИН^D / ПОЧКИ^D
- АНГИОТЕНЗИНОГЕН^E / ПЕЧЕНЬ^F
- АНГИОТЕНЗИН I^F, II^F, III^F
- АЛЬДОСТЕРОН^G / НАДПОЧЕЧНИКИ^G
- АДГ^H / ГИПОТАЛАМУС^H

Ренин действует на ангиотензиноген – белок плазмы крови (производимый печенью) и отделяет маленький, 10-аминокислотный фрагмент под названием ангиотензин I. Ангиотензин I преобразуется в меньший пептид, ангиотензин II, который, в свою очередь, формирует еще меньший пептид, ангиотензин III. Ангиотензины II и III являются активными продуктами. В дополнение к вазоконстрикции они оба стимулируют секрецию альдостерона, к тому же оба стимулируют жажду.



ДЕЙСТВИЕ АЛЬДОСТЕРОНА^G И АДГ^H

Альдостерон с помощью кровотока достигает почек (1) и вызывает реабсорбцию Na⁺ дистальной трубчаткой и верхними собирательными протоками (2). Cl⁻ следует за Na⁺ с целью сохранения электронейтральности, а вода перемещается туда же, сохраняя осмотическое равновесие. Конечным результатом является реабсорбция NaCl и воды (3). Кроме того, ангиотензины II и III стимулируют жажду (4). Объем жидкости и содержание NaCl возвращаются к норме (5). Относительные пропорции NaCl и полученной воды "точно настраиваются" механизмом обратной связи АДГ (6), который оперирует реабсорбцией воды, чтобы поддерживать постоянную концентрацию растворенного вещества в жидкостях организма.



Пищеварительная система (также называемая *желудочно-кишечным трактом, пищеварительным трактом или гной трубкой*) является по сути длинной трубкой, открытой с обоих концов, что делает полость пищеварительной системы продолжением внешней среды. Еда входит через передний конец (ротовое отверстие) и расщепляется механически и химически при помощи множества пищеварительных структур; затем стенки пищеварительного тракта поглощают пригодные питательные вещества, а оставшееся высвобождается из анального отверстия, как ненужные продукты.

ПЕРЕВАРИВАЕМАЯ ПИЩА ПОДВЕРГАЕТСЯ МЕХАНИЧЕСКОМУ И ХИМИЧЕСКОМУ РАСЩЕПЛЕНИЮ

Люди принимают пищу обычно в формах, не подходящих для поглощения и использования клетками тела. Пищеварительная система преобразует съеденные пищевые продукты в более простые питательные вещества, способные к проникновению в клетки тела. Это достигается *механическими и химическими пищеварительными процессами*, происходящими в ротовой полости, желудке и, особенно, в кишечнике, в организованном цикле, напоминающем предприятие пищевой промышленности. Во время *механического переваривания* твердая пища разрывается и размалывается зубами и смешивается с соками пищеварительных желез (слюнных, желудочных и кишечных), чтобы растворить частицы пищи и сформировать легкоусвояемый химус. Эта смесь энергично взбалтывается во время различных движений желудочно-кишечного тракта, сгенерированных его мышечной стенкой. *Химическое переваривание* преобразует растворенные частицы пищи в простые, расщепляя питательные вещества действием *различных пищеварительных ферментов*, секретируемых в основном поджелудочной железой, а также желудком и железами кишечника. Эти ферменты *гидролизуют* большие и сложные молекулы, из которых состоит наша пища, в более простые формы, которые поглощаются стенками кишечника.

ПИЩЕВАРЕНИЕ НАЧИНАЕТСЯ ВО РТУ И В ЖЕЛУДКЕ

Слюнные *железы секретируют* слюну, чтобы помочь в механическом переваривании и расщеплении еды во рту. *Глотка и пищевод* помогают в *глотании* и транспортировке еды в желудок, действующий как хранилище, чтобы получать еду сразу и потом поставлять ее кишечнику порционно. В желудке еда подвергается энергичным движениям, смешивающим ее с *желудочными соками*, чтобы сформировать *химус*. Желудочные соки, содержащие слюнь, кислоту и ферменты, секретируются железами желудка. Некоторое химическое переваривание белков начинается в желудке, но никакого поглощения в сколько-нибудь заметных количествах (за исключением алкоголя) не происходит.

ПЕЧЕНЬ И ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА ПОМОГАЮТ, А КИШКА ЯВЛЯЕТСЯ ОСНОВНЫМ МЕСТОМ ПИЩЕВАРЕНИЯ

В *тонкой кишке* частицы пищи, растворенные в химусе желудка, подвергаются дальнейшему колебанию и перемешиванию при движениях, смешивающих их со щелочным *кишечным соком*. Сок кишечника также содержит выделения больших дополнительных пищеварительных желез (*поджелудочной железы и печени*). Сок поджелудочной железы (панкреатический) является щелочным из-за высокого содержания бикарбоната, а также богат множеством гидролитических ферментов, которые важны для химического переваривания всех пищевых веществ. Печень секретирует желчь, облегчающую усвоение жиров.

ТОНКАЯ КИШКА ПОЗВОЛЯЕТ ПИТАТЕЛЬНЫМ ВЕЩЕСТВАМ ПОСТУПАТЬ В КРОВЬ

Тонкая кишка является главным местом поглощения питательных веществ. Это происходит через внутренний покров тонкой кишки. После всасывания все водорастворимые вещества попадают в *кишечно-печеночную пор-*

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

тально-венозную систему (воротную вену печени) и могут быть захвачены печенью для обработки. От печени питательные вещества транспортируются кровью в клетки тела, где они поглощаются для получения энергии и клеточного метаболизма. Всасываемые жировые питательные вещества входят в лимфатические сосуды, обходя печень, и входят в кровь через лимфатическое кровообращение.

ТОЛСТАЯ КИШКА ОБЕЗВОЖИВАЕТ НЕПЕРЕВАРЕННЫЙ ХИМУС

Последняя функция пищеварительной системы, выполняемая *толстой кишкой* (толстым кишечником), подразумевает удаление и поглощение воды из остающегося и неиспользованного химуса, а также утилизацию нерасщепляющихся остатков пищеварения (например, волокон). *Обезвоживание* производит твердые *фекальные массы* (кал), наряду с *бактериальным зубным налетом*, перемещаемый перистальтикой и массивными движениями в прямую кишку и задний проход, где кал *эскретируется* (дефекация). Полезные кишечные бактерии играют главную роль в функциях толстой кишки и формировании фекальных масс. Соли (натрий) и некоторые витамины бактериального происхождения (например, витамин К) также поглощаются толстой кишкой.

ПИЩА ПРЕВРАЩАЕТСЯ В ЛЕГКОУСВОЯЕМЫЕ ВЕЩЕСТВА, БЛАГОДАРЯ ФЕРМЕНТАМ

Люди потребляют продукты из множества животных и растительных источников. В свежем виде все эти продукты содержат различные сочетания главных классов питательных веществ: *белков, углеводов и жиров*. Например, мясо содержит много белка, небольшое количество жиров и очень немного углеводов, в то время как хлеб, макаронные изделия и картофель содержат много углеводов, некоторое количество белка и очень немного жиров. Яблоки содержат волокно, некоторые углеводы, меньшие количества белка и следы жира.

Во время химического переваривания, при помощи множества *протеаз* (протоолитических ферментов), белки пищи расщепляются сначала до *олигопептидов*, далее перевариваются в меньшие пептиды и, наконец, в аминокислоты, стандартные блоки всех пептидов и белков. Свободные *аминокислоты* являются формой, подходящей для поглощения слизистой оболочкой кишечника и для поставки в печень и другие клетки тела.

Пищевые источники углеводов являются растительными крахмалами (полисахаридами) и *дисахаридами*, такими как сахароза (столовый сахар) и лактоза (молочный сахар). Полисахариды расщепляются до олиго- и дисахаридов с помощью ферментов *амилаз*; более специфические ферменты (например, сахараза и лактаза) работают над *дисахаридами*, чтобы сформировать моносахариды (простые сахара) вроде глюкозы, фруктозы и галактозы – это усвояемые формы углеводов.

Пищевые жиры доступны в основном как *триглицериды* (*триацилглицерин*), под действием кишечных липаз они распадаются на составляющие – *глицерин и жирные кислоты*. Попутно также производятся моно- или диглицериды. Желчь, пищеварительный секрет печени, играет важную роль в грубом химическом переваривании. Более простые жиры в этом случае могут быть поглощены через слизистую оболочку. Перед входом в кровь триглицериды повторно синтезируются и включаются в липопротеиновые частицы, названные *хиломикронами*, которые затем транспортируются через лимфатическую систему в кровь. Действие нуклеаз поджелудочной железы (РНказ и ДНказ) и связанных ферментов химически переваривает нуклеиновые кислоты пищи, чтобы сформировать поглощенные нуклеотиды, а затем нуклеозиды и, наконец, сахар, фосфорные кислоты и пиримидиновые и пуриновые основания. Пищевые волокна не могут быть переварены самостоятельно; его переваривают бактерии в толстой кишке.

ЗАДАНИЯ: L должен быть синим, а структуры Н-К – светло-серыми. Обратите внимание: перекрывающиеся цвета в области желудка на центральной иллюстрации обозначают, что один орган визуально перекрывает другой.

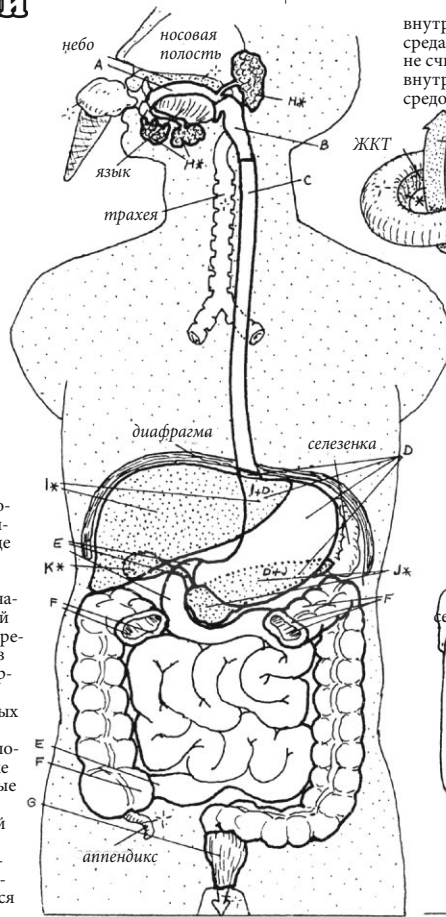
1. По порядку окрасьте те же структуры на анатомической и функциональной диаграммах. Закрасьте наименования вдоль правой части страницы.
2. Покрасьте внутренний край сладкого пончика, символизирующего пищеварительный тракт (от ротового отверстия до анального), что располагается, естественно, отдельно от рисунка тела.

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА + ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ +

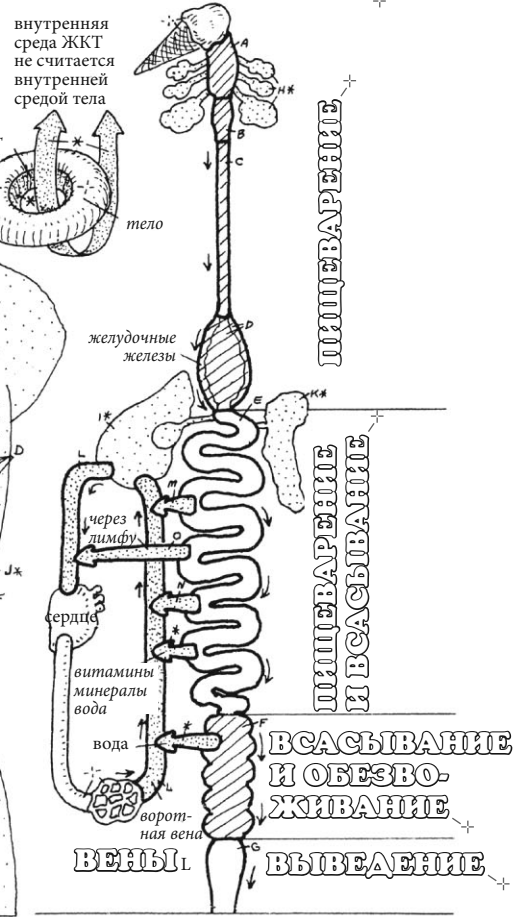
- РОТОВАЯ ПОЛОСТЬ А
- ГЛОТКА В
- ПИЩЕВОД С ЖЕЛУДОК
- ТОНКИЙ КИШЕЧНИК Е
- ТОЛСТЫЙ КИШЕЧНИК F
- ПРЯМАЯ КИШКА С
- ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ +
- СЛЮННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ Н
- ПЕЧЕНЬ I
- ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА J
- ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ K

Функции пищеварительной системы – принять пищу, переварить и поглотить питательные вещества в кровоток, а также устранить остающиеся отходы. Пищеварительные структуры во рту и желудке участвуют, прежде всего, в механическом и химическом переваривании продуктов. Тонкая кишка участвует в химическом переваривании пищевых веществ и поглощении получающихся питательных веществ. Толстая кишка (толстый кишечник) поглощает остающуюся воду и соли, а экскретирует ненужные продукты переваривания (кал) через свой выходной конец, прямую кишку и анальное отверстие. Чтобы облегчить пищеварение, многочисленные экзокринные железы секретируют множество щелочных или кислых соков, содержащих ферменты и слизь, в пищеварительную полость. Большие и отдельно расположенные железы – поджелудочная и слюнные, а также печень – составляют дополнительные пищеварительные железы, в то время как многочисленные мельчайшие желудочные и кишечные железы являются внутренней частью стенки пищеварительного тракта. В процессе всасывания продуктов распада белков, углеводов и нуклеиновых кислот, а также воды, полезных жир- и водорастворимых витаминов вещества транспортируются через слизистую оболочку кишечника в порталный кровоток печени. Жиры и жирорастворимые витамины, однако, поглощаются через лимфатические сосуды для поставки в кровь через лимфу.

АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ

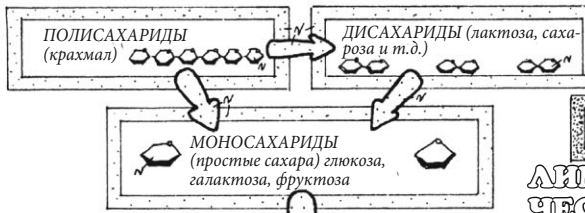


ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ



СЛОЖНЫЕ ПИТАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА + УГЛЕВОДЫ

БЕЛКИ



ЖИРЫ



В ПЕЧЕНЬ ИЛИ В ТКАНИ

КРОВООБРАЩЕНИЕ

Пищевые продукты, такие как мясо, фрукты, молочные продукты, хлеб и овощи, едва ли находятся в готовой для всасывания форме. Сложные пищевые вещества являются протеинами (мясо, яичный белок, бобы), углеводами (хлеб, рис, картофель) и жирами (сливки, яичный желток, животное и растительное масло). Пищеварительные ферменты (не показаны) секретируются поджелудочной железой и другими пищеварительными железами, гидролизуют сложные пищевые вещества до более простых и меньших молекул, которые

могут с легкостью поглощены слизистой оболочкой кишечника в кровь. Белки могут быть переварены до аминокислот, сложные углеводы (полисахариды) – до простых сахаров (моносахаридов – например, глюкозы), жиры (триглицериды = триацилглицерины) – до жирных кислот и глицерина, а нуклеиновые кислоты (не показаны) – до пуриновых и пиримидиновых оснований и сахара рибозы. Пищевые волокна облегчают переваривание, но сами не могут быть поглощены.

Ротовая полость является первой станцией на пищеварительном тракте. Здесь твердая пища подвергается многим механическим и химическим пищеварительным процессам, таким как жевание и смешение со слюной. В результате куски твердой пищи преобразуются в пищевой комок, который можно легко глотать.

ЗУБЫ И ЖЕВАНИЕ НАЧИНАЮТ МЕХАНИЧЕСКОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ

Несколько структур во рту помогают в глотании пищи и его механическом переваривании: *губы, зубы, язык и мышцы щек*. У взрослых 32 зуба, встроенных в кости верхней и нижней челюсти. Человеческие зубы *адаптируются* к всеядной диете: 8 *передних резцов* идеальны для разрезания, чуть сзади 4 *клыка* рвут пищу, далее 8 *премоляров* – дробят, а 12 *моляров* – перемалывают. *Жевание* (пережевывание) подразумевает движения челюстей, действия зубами и скоординированное движение языка и других мышц *ротовой полости* (рта). Действиями жевательных мышц и языка управляют и произвольные, и непроизвольные механизмы нервной регуляции. Простое пребывание еды во рту может активировать часть непроизвольного рефлекса слюноотделения, центры которого находятся в *стволе мозга*.

СЛЮНА СПОСОБСТВУЕТ ЧУВСТВУ ВКУСА, ЖЕВАНИЮ ФОРМИРОВАНИЮ ПИЩЕВОГО КОМКА

Жевательные движения были бы чрезвычайно трудны без помощи *слюны* – вязкой, липкой и скользкой жидкости, секретирующейся тремя парами *слюнных желез*: околоушных – в щеках – производящих водянистый (серозный) секрет, подъязычных – под языком – *секретирующих слизистую* (вязкую, липкую) слюну, и подчелюстных – под нижней челюстью – секретирующих и серозную, и слизистую жидкость. Слюнные железы являются ацинарными экзокринными железами. Ацинусы имеются или серозного, или слизистого типа. *Серозные ацинусы* секретируют водянистую слюну, а *слизистые ацинусы* секретируют более *вязкую жидкость*, содержащую муцин, вещество гликопротеидной природы, придающее слюне ее липкую, вязкую и скользкую структуру.

СЛЮНА СОДЕРЖИТ ВОДУ, ИОНЫ, СЛИЗЬ И ФЕРМЕНТЫ

Три пары слюнных желез секретируют среднее количество 1,5 л слюны в день. Из этого 20% секретировано околоушной парой желез, 70% – подчелюстной, а 5% – подъязычной, оставшиеся же 5% – незначительными щечными железами (не показаны). Серозная слюна, содержащая больше чем 99% воды, растворяет частицы пищи и формирует более влажное вещество, из которого скатывается *пищевой комок*; слюна также сохраняет рот влажным и способствует речи. Растворение частиц пищи также необходимо для ощущения вкуса вкусовыми рецепторами во вкусовых сосочках языка; *рецепторы вкуса* отвечают только на растворенные вещества. Серозная слюна содержит слюнной пищеварительный фермент *птиалин*, амилазу, способную расщепить крахмал на куски, дисахариды; она может стимулировать сладкое ощущение и вызывать проглатывание углеводов. Другим слюнным ферментом является *лизоцим*, бактерицидное вещество, защищающее рот и зубы от бактерий; *лизоцим* уничтожает бактерий путем разрушения их клеточных стенок.

Слизистая слюна, содержащая муцин, функционирует преимущественно как смазка и клей, помогая формированию и движениям пищевого комка во рту и его транспортировке по горлу и пищеводу во время глотания. Без слюны жевать и глотать очень трудно. Слюна содержит *натрий, калий и кальций, а также бикарбонат и хлорид*. Высокий уровень

ПИЩЕВАРЕНИЕ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ: ЖЕВАНИЕ, СЛЮНА И ГЛОТАНИЕ

кальция в слюне, как полагают, предотвращает кальциевую потерю от зубоб. Бикарбонат действует как буфер, помогая поддержать нейтральное рН приблизительно 7,0 для слюны при нормальных условиях и щелочное рН 8,0 во время активной секреции. Недавно в слюнных выделениях в очень маленьких количествах были обнаружены некоторые гормоны (например, стероиды), антитела (IgA), открыв возможность использования слюны в лабораторной диагностике.

АВТОНОМНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА РЕГУЛИРУЕТ СЕКРЕЦИЮ СЛЮНЫ

Формирование и секреция слюны находится под контролем автономной нервной системы (разворот 29). *Парасимпатические нервы*, исходящие из слюнных ядер ствола головного мозга, стимулируют и серозную, и слизистую слюнную секрецию. *Симпатические нервы* ингибируют секрецию серозной слюны, в основном вазоконстрикцией. Это объясняет, почему рот становится сухим во время страха и волнения (симпатическое состояние), почему слюнной секрет течет профузно во время релаксации или ожидания еды, да и просто от удовольствия. Во время переваривания наличие еды во рту, особенно сухих или кислых продуктов, служит сильным стимулом для слюнной секреции. Эта отраженная реакция инициируется чувствительными нервами, сообщающими слюнным центрам ствола головного мозга о наличии пищевых стимулов во рту. Те, в свою очередь, активируют парасимпатические нервы, идущие к слюнным железам, увеличивая производство слюны. Точно так же вид еды и ее аромат, действующие через обоняние (реакцию на запах), разговоры и даже мысли о еде могут увеличить слюнный поток. Слюноотделение может быть легко обнаружено у людей и животных путем изучения рефлексов – и собака Павлова стала хрестоматийным примером.

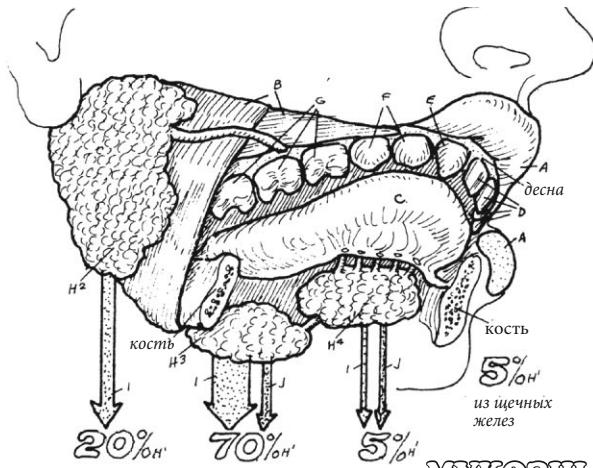
После того как пищевой ком соответствующим образом сформирован во рту, движения языка постепенно передвигают его назад. Наличие пищевого кома у корня языка активирует глотание (*заглатывание*), а эти рефлексы регулируются нервными центрами в таком отделе головного мозга, как *продолговатый мозг*. Когда язык пытается, чтобы втолкнуть пищевой ком в глотку горла, мягкое небо закрывает носовой ход и надгортанник отодвигает голосовую щель, чтобы закрыть гортань и трахею. Эти защитные рефлексы препятствуют тому, чтобы пищевой комок попал в верхние и тем более нижние дыхательные пути.

ПЕРИСТАЛЬТИКА ПРОДВИГАЕТ ПИЩЕВОЙ КОМОК ПО ПИЩЕВОДУ

Когда пищевой комок пребывает в глотке, другие рефлексы расслабляют верхний сфинктер пищевода, позволяя комку войти в пищевод – трубчатый орган, соединяющий глотку с желудком. Мышечная стенка пищевода содержит слои кольцевых и продольных гладких мышц, скоординированные сокращения которых производят специальную волну *движений*, названных перистальтикой, *начинающихся сверху пищевода и движущихся к желудку*. В результате пищевой комок продвигается от глотки к желудку. Несмотря на то, что сила тяжести может помочь транспорту комка в пищеводе у человека в нормальных условиях, это не есть необходимое условие для желудочного транспорта. Пищу, даже жидкую, можно глотать в положении лежа на спине, что, впрочем, взрослые люди делают редко, в основном младенцы; или даже против силы тяжести, как делают некоторые игривые дети, а взрослые – разве что актеры, ходящие на голове в цирке; а вот у животных очень часто пище приходится проходить в желудок снизу вверх, ведь они не имеют прямохождения, а пищу часто берут в рот с земли.

ЗАДАНИЯ: С – красный; Q – темный.

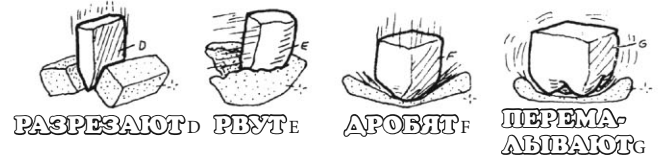
1. Раскрасьте структуры во рту, включая три пары слюнных желез и диаграмму по функциям зубов.
2. Раскрасьте схемы того, что происходит во рту в химическом плане, вы найдете этот рисунок справа на странице.
3. Раскрасьте блок про глотание.



МЕХАНИКА ЖЕВАНИЯ

- ГУБЫ А
- МЫШЦЫ / ЩЕКИ В
- ЯЗЫК С
- ЗУБЫ:
- РЕЗЦЫ 8 D
- КЛЫКИ 4 E
- ПРЕМОЛЯРЫ 8 F
- МОЛЯРЫ 12 G

Процесс жевания (пережевывания) выполняется ртом и связанным с ним структурами (губами, языком, щеками, зубами, челюстями) для механического расщепления пищевых веществ на мелкие кусочки и облегчения глотания пищевого кома.



У взрослого человека природой задумано 32 постоянных зуба, служащих, чтобы разрезать, рвать, дробить и перемалывать взятую в рот еду. Зубы отсутствуют у новорожденного. Молочные (проvisorные) зубы (в числе 20) формируются в возрасте 6-24 месяцев, по мере того как малыш начинает использовать в пищу что-нибудь тверже молочных продуктов. Постоянные зубы появляются с 6 лет до 21 года.



ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

- СЛОННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ Н → СЛОНА Н
- ОКОЛОУШНАЯ Н
- СЕРОЗНАЯ СЛОНА
- ПОДЧЕЛЮСТНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ Н
- СЕРОЗНАЯ, МУКОЗНАЯ СЛОНА
- ПОДЪЯЗЫЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ Н
- МУКОЗНАЯ, СЕРОЗНАЯ СЛОНА

ЕЖЕДНЕВНО
1,5 ЛИТРОВ

Каждый день приблизительно 1,5 литра слюны секретируются тремя парами слюнных желез: околоушные желез, подъязычные и подчелюстные (имеется в виду нижняя челюсть). Серозная слюна, содержащая больше чем на 99% воду, растворяет частицы пищи и формирует более влажную среду, чтобы получился пищевой комок; это также сохраняет рот влажным и поможет членораздельной речи. Растворение частиц пищи также необходимо для ощущения вкуса вкусовыми рецепторами во вкусовых сосочках языка; рецепторы вкуса реагируют только на растворенные вещества. Серозная слюна содержит слюнной пищеварительный фермент пталин, амилазу, разрушающую крахмалы, чтобы получились фрагменты, дисахариды; это может вызвать сладкое ощущение и желание поскорее проглотить углеводы. Другим слюнным ферментом является лизоцим, бактерицидное вещество, защищающее рот и зубы от повреждения микробами; лизоцим уничтожает бактерий путем разрушения их клеточных стенок.

СОСТАВ И ФУНКЦИИ СЛЮНЫ

99% ВОДЫ РАСТВОРЯЕТ ПИЩЕВОЙ КОМОК ДЛЯ ЧУВСТВА ВКУСА Н

СЛИЗЬ:

СМАЗКА ДЛЯ ПИЩЕВОГО КОМКА

Гликопротеин муцин, секретируемый слизистыми ацинусами, придает слюне ее липкое и смазочное свойство. Без слюны формирование пищевого комка весьма затруднено, а глотать больно.

ФЕРМЕНТ: АМИЛАЗА НАЧИНАЕТ ПЕРЕВАРИВАТЬ КРАХМАЛ К

Слюнная амилаза начинает химическое разложение крахмала, формируя олиго- и дисахариды (мальтозу). Действие амилазы важно для ощущения сладкого.

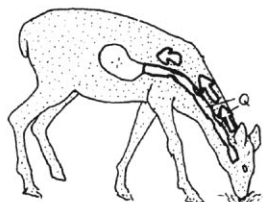
ЛИЗОЦИМ: АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противобактериальный фермент лизоцим и иммуноглобулины IgA в слюне помогают против пероральной бактериальной инфекции.

ГЛОТАНИЕ И ПЕРИСТАЛЬТИКА



Глотание (заглатывание) помогает транспортировать пищевой комок через глотку горла и пищевод в желудок. Когда еда находится во рту, мягкое небо, надгортанник и голосовая щель открыты, а желудочный сфинктер остается закрытым (1). Воздух можно вдохнуть через носовые ходы в трахею и легкие. Во время глотания (2) язык передвигает пищевой комок назад, инициируя серию глотательных рефлексов, закрывающих мягкое небо, надгортанник (3) и голосовую щель (4), предотвращая попадание пищевого комка в носовые ходы и трахею. Другие рефлексы расслабляют верхний сфинктер пищевода (5), позволяя комку войти в пищевод. Перистальтика (регулярные, направленные, подобные волне сокращения кольцевых и продольных гладких мышц стенки пищевода) продвигает ком вдоль пищевода (6), через нижний сфинктер пищевода, затем в желудок (7).



Желудок является большим мышечным мешком, связанным в своем переднем конце с пищеводом, а в заднем – с двенадцатиперстной кишкой, начальным отделом тонкой кишки. Два сфинктера, кардиальный (нижний пищеводный) и пилорический, действуют как однонаправленные клапаны потока, разрешающие еще двигаться в желудок и из него соответственно. Желудок функционирует как хранилище, получая проглоченную еду одной порцией и смешивая ее со своим соком. Желудочный сок содержит кислоту, помогающую растворить и дезинфицировать еду, а также протеазы (пепсин), которые частично переваривают белки. Наконец, мощные движения желудка смешивают еду с желудочным соком, производя жидкий *химус*, поставляющийся через пилорический сфинктер в тонкую кишку с регулярными интервалами для более равномерно ферментативного переваривания и поглощения.

ЖЕЛУДОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ ВЫДЕЛЯЮТ ЖЕЛУДОЧНЫЙ СОК

Многочисленные экзокринные *желудочные железы*, или ямки, расположенные в стенке желудка, секретируют сок, содержащий кислоту, пепсин и слизь в полость желудка. Каждая железа содержит три типа клеток, совместно производящих *желудочный сок*. Клетки около шейки железы (*слизистые клетки*) и те, которые выравнивают внутреннюю поверхность желудка, секретируют слизь желудка. В более глубокой зоне железы два других типа клеток, главные и париетальные клетки, секретируют фермент пепсиноген и соляную кислоту (HCl) соответственно. Железы желудка также содержат диффузные *эндокринные клетки*, секретирующие гормон *гастрин*, и *паракринные клетки*, высвобождающие местные регуляторы (например, простагландины, гистамин) в межклетники.

Кислота желудочного сока имеет несколько функций. Кислый желудочный сок действует как превосходный растворитель для пищевых продуктов, не растворимых в воде. Кислота является сильным дезинфицирующим средством, уничтожающим бактерий и другие микроорганизмы в еде. Кислота также необходима, чтобы активировать желудочный фермент пепсин (см. ниже). Наконец, кислота стимулирует двенадцатиперстную кишку, чтобы та секретировала гормоны, вызывающие желчь и сок поджелудочной железы (разворот 74) в двенадцатиперстную кишку.

ПАРИЕТАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ АКТИВНО СЕКРЕТИРУЮТ H⁺ И Cl⁻

Париетальные клетки желудочных желез могут секретировать изотонический, чрезвычайно концентрированный раствор *соляной кислоты* (HCl) в полость желудка. Секреция кислоты достигает максимума в течение одного-двух часов после еды. Париетальные клетки используют активный транспорт H⁺-K⁺ насосов в своей апикальной мембране, чтобы накачать водородные ионы (H⁺), полученные из разобщения внутриклеточной воды (H₂O → H⁺ + OH⁻) в полости желудка. H⁺-K⁺ насос, АТФ-аза, тесно связанная с Na⁺-K⁺ насосом, обменивает K⁺ (внутри) на H⁺ (наружу). Так как внутриклеточная pH нейтральна (pH=7), чтобы достигнуть pH=1 во внеклеточном пространстве, париетальные клетки должны транспортировать H⁺ против градиента 1:107. Чтобы совершить такой "подвиг", париетальные клетки заполнены митохондриями, поставляющими большие количества АТФ, используемой в перекачке протонов. В ответ на гормональную или нервную стимуляцию внутриклеточные мембраны вакуоли, содержащие H⁺-K⁺ насосы, плавят апикальную мембрану с глубокими инволюциями (канальцами) париетальной клетки, чтобы начать секрецию кислоты, дренирующей из канальцев в полости железы в полость желудка.

Избыточное основание, оставшееся в цитоплазме париетальной клетки, удаляется двухступенчатым процессом. Фермент карбоангидраза в париетальных клетках вызывает гидратацию углекислого газа: (H₂O+CO₂ →

[H₂CO₃] → H⁺ + HCO₃⁻). CO₂ легко доступен от окислительного метаболизма всюду по телу. H⁺ от этой реакции нейтрализует избыток, OH⁻ оставшийся при перекачке протонов. Слабое основание, получившееся в результате этой реакции, – бикарбонат (HCO₃⁻) – выходит через *хлор-бикарбонатный обменник* в серозной оболочке (сторона крови) из границы париетальной клетки, чтобы поддержать нейтральное pH в цитоплазме. Здесь обмен Cl⁻ (внутри) на HCO₃⁻ (наружу) – процесс вторично активного транспорта, потому что к этому косвенно ведут результаты первичной активной перекачки протонов. Cl⁻ ионы, вступающие на этот путь, двигаются через клетку и проходят через Cl⁻ каналы в канальцы и наконец вступают в полость желудка, чтобы уравновесить заряд накачанных H⁺. Эти ионы (H⁺ и Cl⁻) осмотически тянут воду с собой в полость, производя раствор соляной кислоты.

ПЕПСИН ПЕРЕВАРИВАЕТ БЕЛКИ ДО НЕБОЛЬШИХ ПЕПТИДОВ

Пепсин, хорошо известная протеаза, является единственным пищеварительным ферментом, производимым в желудке. Он расщепляет пищевые белки, формируя небольшие *пептиды*. Это действие, вероятно, не является критически важным в полном белковом переваривании, потому что протеаза поджелудочной железы, химотрипсин, выполняет подобную функцию позже, в тонкой кишке. Пепсин может служить делу регуляции: небольшие пептиды, произведенные пепсином, стимулируют сенсорные рецепторы в слизистой оболочке желудка, чтобы инициировать гормональные и нервные сигналы, направленные на увеличение моторики желудка и секреции (развороты 74; 75). Непосредственно после секреции главными клетками (*зимогенными клетками*) пепсин находится в неактивной форме, это пепсиноген – большая по размеру белковая молекула, чем у будущего пепсина, поэтому главные клетки желудка называют зимогенными – они предшествуют формированию энзима. Кислота в полости вызывает гидролитическое преобразование пепсиногена в пепсин. Полученный пепсин также гидролизует пепсиноген, производя еще больше молекул пепсина в процессе, называемом *автокатализом*.

Щелочная *слизь* желудка формирует мощную *защитную оболочку*, покрывающую внутренние поверхности желудка, чтобы защитить его от механического повреждения, самопереваривания, а также от кислоты в желудочном соке. Распад этой оболочки является одной из причин возникновения *язв желудка*.

МОТОРИКА ЖЕЛУДКА ПРЕВРАЩАЕТ ПРОЖЕВАННУЮ ПИЩУ В ХИМУС

Вскоре после того как еда попадает в желудок, когда произведен достаточный объем желудочного сока, специальные слабые сокращения (*смешивающие волны*) начинаются в дне желудка и распространяются к его *привратнику*. Эти волны (происходящие каждые 20 секунд) помогают смешивать еду с *желудочным соком*. Затем происходят менее частые, но намного более сильные *перистальтические волны* и вызывают ток химуса против закрытого *пилорического сфинктера*, приводя к противотоку химуса. Это движение энергично смешивает еду с желудочным соком, формируя густой бульон (*химус*), который теперь может быть обработан ферментами кишечника. Постепенно пилорический сфинктер частично расслабляется, позволяя небольшому количеству жидкого химуса войти в двенадцатиперстный отдел тонкой кишки с каждой перистальтической волной.

Темп секреции желудка зависит от состава пищи: наполненный углеводами желудок пустеет быстро, жирами – медленно, а белком – с промежуточной скоростью. Таким образом, через 30 минут после глотания исключительно богатой углеводами пищи почти 75% ее уже в двенадцатиперстной кишке, в то время как это количество составило бы 50% для белковой еды и 30% для сильно жирной еды. Это отличие отрегулировано с помощью нервной и эндокринной систем (развороты 74; 75).

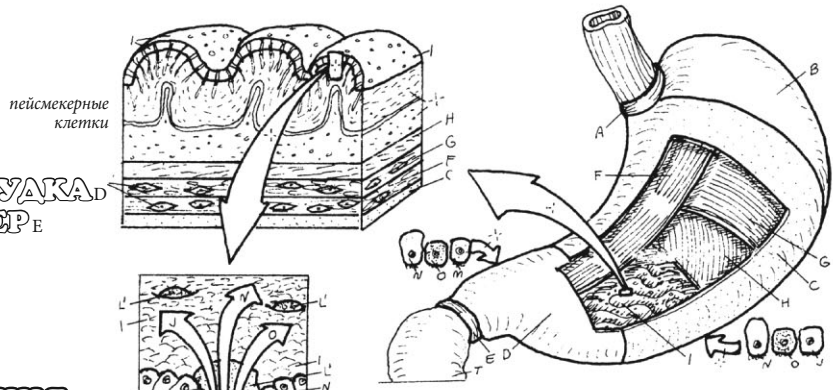
ЗАДАНИЯ: А, Е, L, S, U – темным цветом.

1. Раскрасьте желудок в верхнем правом углу; обратите внимание на различные секреторные клетки рядом и на картинку с привратниковой областью, отметьте их положение. Закрасьте вынесенную крупно иллюстрацию стенки желудка.
2. Прежде чем перейдете к центральной иллюстрации желудочных

желез, окрасьте материал по четырем типам клеток, окружающих железы. Потом отметьте их положение вдоль желудочной ямки.

3. Раскрасьте блок про моторику желудка, но только строго в последовательном порядке. Далее изучите четыре ситуации, определяющие активность желудка для порционного перемещения своего содержимого в двенадцатиперстную кишку.

ЖЕЛУДОК
НИЖНИЙ ПИЩЕВОДНЫЙ
СФИНКТЕР
АНО ЖЕЛУДАКА
ТЕЛО
АНТРАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ ЖЕЛУДАКА
ПИЛОРИЧЕСКИЙ СФИНКТЕР
ПРОДОЛЬНЫЕ МЫШЦЫ
ЦИРКУЛЯРНЫЕ МЫШЦЫ
КОСЫЕ МЫШЦЫ
СЛАДКИ



ЖЕЛУДОЧНАЯ СЕКРЕЦИЯ



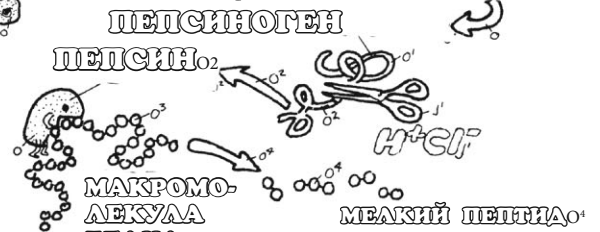
Парietaльные клетки в железах желудка секретируют HCl. Протоны (H^+) секретируются управляемыми АТФ $H^+ - K^+$ насосами через апикальные мембраны в полость железы. H^+ ионы берутся из разобшения внутриклеточных молекул H_2O . Хлорид-ионы транспортируются активно из крови через парietальную клетку в пищеварительную полость, где объединяются с H^+ , чтобы сформировать HCl. Фермент карбоангидраза и ионы бикарбоната играют роль в обмене хлоридом и секреции кислоты.

Эндокринные клетки секретируют гормон гастрин. Гастрин секретируется не в полость желудка, а в кровь, чтобы стимулировать моторику желудка и секреторную активность экзокринных клеток в его железах.

СЛИЗИСТАЯ КЛЕТКА ⇒ **СЛИЗЬ**

Слизистые клетки, обнаруживаемые в шейке и на поверхности желез, секретируют жидкие щелочные слизи, богатые бикарбонатом и гликопротеидами, которые, покрывая стенки желудка, помогают защитить ее от кислотного и механического повреждения.

ГЛАВНЫЕ (ЗИМОГЕННЫЕ) КЛЕТКИ

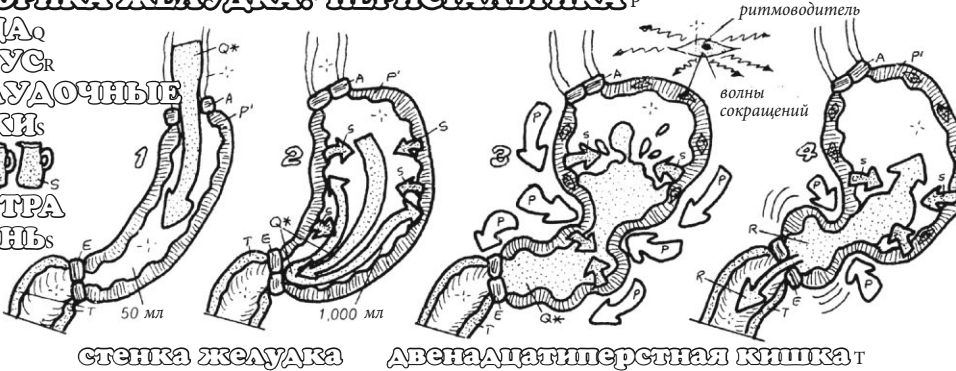


Главные клетки секретируют зимогенные гранулы, содержащие профермент пепсиноген. Пепсиноген в кислой среде расщепляется и теряет часть своей молекулы, формируя активный протеазный фермент желудка, пепсин. В присутствии кислоты пепсин разделяет большие пищевые белки на меньшие пептиды, стимулирующие активность желудка. Пепсин также помогает преобразовать пепсиноген в пепсин при автокатализе.

Перистальтика желудка необходима, чтобы поставлять – равномерно – частично переваренный жидкий химус в двенадцатиперстный отдел тонкой кишки (секреция желудка). Очень жидкий химус (богатый углеводами) увеличивает темп секреции. Очень кислый химус (с белковыми продуктами) и жирный химус уменьшают этот уровень. Замедление должно дать больше времени для переваривания белка и жира в желудке и кишечнике.

МОТОРИКА ЖЕЛУДАКА: ПЕРИСТАЛЬТИКА

ПИЩА
ХИМУС
ЖЕЛУДОЧНЫЕ СОКИ
3 ЛИТРА В ДЕНЬ



Вскоре после поступления пищи в желудок желудочный сок обильно секретируется, чтобы смешаться с едой и переварить ее. Чтобы улучшить смешивание и переваривание, мышечная стенка желудка начинает серию регулярных смешивающих (маятниковобразных) и перистальтических сокращений. Перистальтические сокращения инициируются клетками ритмоводителями в мышечной стенке и идут ото дна желудка до антрального отдела, будучи самыми сильными в последнем отделе. Гормон гастрин и парасимпатическая нервная система (блуждающий нерв) регулируют силу этих сокращений.

СКОРОСТЬ ОПОРОЖНЕНИЯ ЖЕЛУДАКА



Желудочный сок секретируется клетками в желудочных железах. Слизистые, главные и парietальные клетки изливают свои секреты в полость желудочных желез. Полости нескольких желез сходятся, чтобы сформировать ямки желудка, открывающиеся в просвет желудка.

Гормоны играют важнейшую роль в регуляции пищеварения. Моторная и секреторная активность пищеварительной системы находятся под контролем и автономной нервной системы, и энтеральной нервной системы, а также ряда желудочно-кишечных гормонов. Здесь мы описываем контроль пищеварения гормонами *желудочно-кишечного тракта*.

ГАСТРИН СТИМУЛИРУЕТ СЕКРЕЦИЮ И МОТОРИКУ ЖЕЛУДКА

Гастрин является пептидным гормоном с одной цепью, секретирующимся *G-клетками* – изолированными эндокринными клетками в форме колбы в боковых стенках *желудочных желез* в *антральной области*. Гастрин секретируется в кровь в ответ на стимуляцию массой и составом (мелкие пептиды) принятой еды. Эти пептиды могут непосредственно стимулировать *хеморецепторы G-клеток*, длинные шейки которых высовываются в полость. Пищевые пептиды также могут действовать через специализированные чувствительные клетки (*хеморецепторные клетки и рецепторы растяжения*), чувствительные к пищевым пептидам и объему пищи. Действуя через внутренние нервные связи или через местные гормоны в слизистой оболочке желудка, эти рецепторные клетки сигнализируют G-клеткам, чтобы те высвобождали гастрин в кровь. Поскольку кровь циркулирует, гастрин возвращается к своим клеткам-мишеням в дне желудка (основная часть), где стимулирует железы и гладкие мышцы желудка, усиливая секрецию и моторику соответственно. Действие гастрина на желудок является причиной того, что секреция и моторика могут продолжаться в отсутствие нервных влияний на желудок (денервация желудка).

Эффект гастрина на секрецию кислоты париетальными клетками опосредован в основном высвобождением гистамина, связывающегося с гистаминовыми рецепторами H₂ на париетальных клетках, стимулируя секрецию жидкости с более кислотной средой. Гистамин высвобождается энтерохромаффиноподобными клетками (ЭХПК) в слизистой оболочке желудка, активирующимися гастрином. Участие гистамина в регуляции секреции кислоты клинически очень важно, что легко доказывается широким использованием "H₂ блокаторов", лекарств, применяющихся, чтобы уменьшить избыточную секрецию кислоты (например, циметидин [Гагамет], ранитидин [Зантак] и фамотидин [Пепсид]). Гастрин также важен клинически, потому что чрезмерные его количества связаны с возникновением язвы. Человеческая эмбриональная поджелудочная железа также содержит G-клетки, но они обычно не активны у взрослых. Зато возможно развитие опухолей из этих клеток, и тогда секретируются большие количества гастрина, вызывая чрезмерную секрецию кислоты в желудке, что может привести к язвам желудка, в том числе прободным.

СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ СЕКРЕТИРУЕТ РЯД ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ

Стенки тонкой кишки, относящиеся к слизистой оболочке, также производят несколько веществ, для которых известна или подозревается функция желудочно-кишечных гормонов, особенно в двенадцатиперстной и тощей кишке. По физиологическому значению наиболее важны пептидные гормоны секретин и холецистокинин (ХЦК). Они секретируются изолированными эндокринными клетками в двенадцатиперстной и тощей кишке. Другими гормонами являются *глюкозозависимый инсулинтропный (ГИП) полипептид* и *мотилин*. Секретин был первым гормоном, который обнаружен в истории эндокринологии. В 1902 г. английские физиологи Бейлисс и Старлинг отметили, что экстракты двенадцатиперстной кишки, введенные в кровь голодных собак, у которых была удалена иннервация поджелудочной железы, увеличили секрецию сока поджелудочной железы. Открытие состояло в том, что при нормальных условиях двенадцатиперстная кишка секретирует в кровь вещество, стимулирующее секрецию панкреатического сока (отсюда название "секретин"). Термин "гормон" был затем принят для таких гуморальных посредников, которые переносятся кровью. До этого открытия все физиологические инструкции, включая те, что дает организм своим пищеварительным органам, считались исключительно делом нервов и центральной нервной системы.

СЕКРЕТИН СТИМУЛИРУЕТ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКОГО БИКАРБОНАТА

Мишени секретина в *поджелудочной железе*, как выяснилось – это клетки, выстилающие протоки панкреатических *ацинусов* (скопления экзокринных клеток, окружающих впадину выхода протока), потому что секретин стимулирует в основном поток богатого бикарбонатом сока, который производится клетками протока *поджелудочной железы*. Сигналом для секреции гормона секретина является наличие кислоты в полости двенадцатиперстной кишки. Этот кислый химус стимулирует сенсорные хеморецепторы в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, в свою очередь стимулирующие *секреторные клетки* к высвобождению секретина. Очень щелочной, богатый бикарбонатом сок поджелудочной железы помогает нейтрализовать кислоту в химусе двенадцатиперстной кишки. Это важно, потому что слизистая оболочка тонкой кишки намного менее защищена от повреждения кислотой по сравнению с желудком, а ферменты кишечника и поджелудочной железы работают лучше всего в нейтральной или немного щелочной среде (разворот 76).

В то время как моторика и секреция желудка увеличивается гастрином, секретин двенадцатиперстной кишки выступает против этих эффектов путем ингибирования функций желудка. Этот эффект может защитить двенадцатиперстную кишку от чрезмерной кислоты, а также отрегулировать темп желудочной секреции. Таким образом, высокое содержание жира или кислоты в химусе стимулируют высвобождение секретина в кровь. Кровообращение возвращает секретин к его мишеням в желудке, где гормон проявляет свое ингибирующее действие. Если еда является жирной, сниженная моторика желудка заключается в более медленной поставке химуса к двенадцатиперстной кишке, давая дополнительное время для переваривания содержимого. Если химус слишком кислый, секретин уменьшает секрецию кислоты, уменьшая кислотное повреждение двенадцатиперстной кишки. Ингибирующие эффекты на желудок со стороны секретина были сначала приписаны другому гормону двенадцатиперстной кишки, ГИП (*ингибирующий пептид желудка*), но теперь считается, что только очень высокий уровень (фармакологические дозы) ГИП может проявить такие эффекты и что обычно торможение желудка достигается секретинном. Чтобы отказать от вводящего в заблуждение названия гормона, его даже переименовали *из ингибирующего пептида желудка в глюкозозависимый инсулинтропный полипептид*, так как ГИП, в физиологических дозах, заметно стимулирует высвобождение инсулина в ответ на глюкозу в тонкой кишке.

ХОЛЕЦИСТОКИНИН (ХЦК) СТИМУЛИРУЕТ ОБРАЗОВАНИЕ И ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЖЕЛЧИ

Третьим пищеварительным гормоном является *холецистокинин (ХЦК)*, пептидный гормон, производимый эндокринными клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Стимулом для высвобождения ХЦК в кровь является перемещение из желудка в двенадцатиперстную кишку химуса, содержащего жир или кислоту. ХЦК имеет две главных мишени: *желчный пузырь* и *клетки ацинуса поджелудочной железы*. В ответ на стимуляцию ХЦК желчный пузырь сокращается, высвобождая накопленную им желчь в двенадцатиперстную кишку. Этот эффект особенно выражен после жирной трапезы. Щелочная желчь нейтрализует кислоту и эмульгирует жир в химусе, облегчая его химическое переваривание панкреатическим ферментом липазой (развороты 76; 77).

ХЦК также стимулирует производство и высвобождение панкреатических ферментов из ацинарных клеток поджелудочной железы. Эти ферменты чрезвычайно важны для химического переваривания в тонкой кишке различной съеденной пищи (разворот 76). *Мотилин* является еще одним желудочно-кишечным гормоном, секретируется слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки. Мотилин влияет на гладкие мышцы стенки тонкой кишки, чтобы улучшить сокращения кишечника и движения, после секреции желудка и прибытия химуса в желудок.

ЗАДАНИЯ: Е – красный цвет, а С, D, I, K, M и Q – темный цвет.

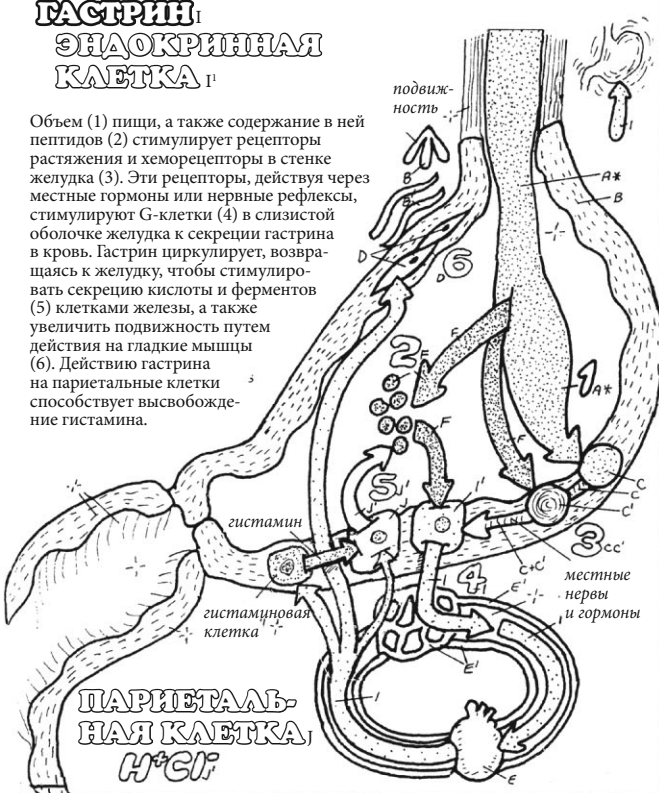
1. Поработайте с блоком гастрина и переходите на пронумерованную последовательность. Продолжите на верхней правой иллюстрации, затем – на нижней левой, наконец – на нижней правой.

ПИЩА А
ХИМУС А'
СТЕНКИ ЖЕЛУДКА В
РЕЦЕПТОР РАСТЯЖЕНИЯ С
ХЕМОРЕЦЕПТОР С'
ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ D

СЕРДЦЕ E
КРОВООБРАЩЕНИЕ F
БЕЛОК (ПЕПТИН) F'
ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ G
ЖЕЛЧЬ G'
ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА H

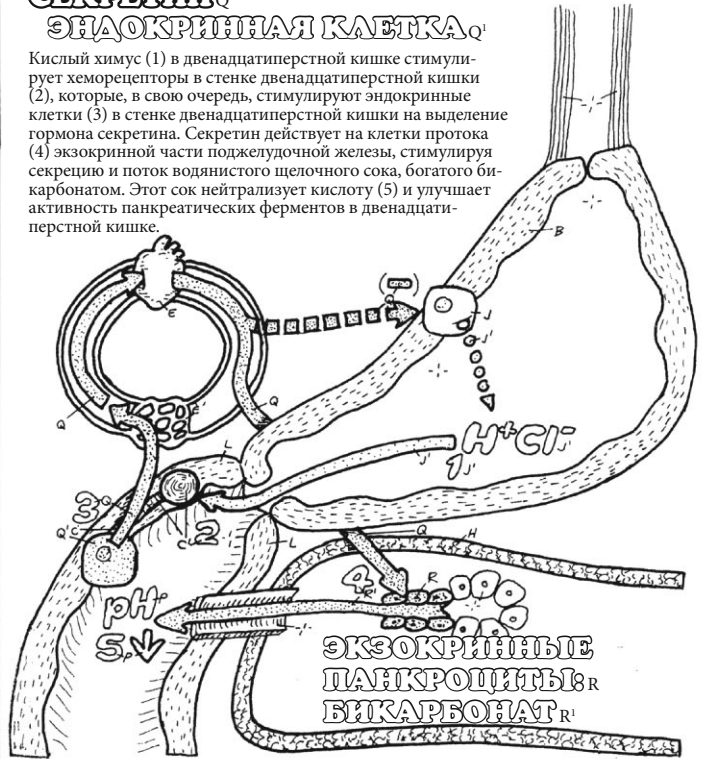
ГАСТРИН
ЭНДОКРИННАЯ
КЛЕТКА I

Объем (1) пищи, а также содержание в ней пептидов (2) стимулирует рецепторы растяжения и хеморецепторы в стенке желудка (3). Эти рецепторы, действуя через местные гормоны или нервные рефлексы, стимулируют G-клетки (4) в слизистой оболочке желудка к секреции гастрина в кровь. Гастрин циркулирует, возвращаясь к желудку, чтобы стимулировать секрецию кислоты и ферментов (5) клетками железы, а также увеличить подвижность путем действия на гладкие мышцы (6). Действию гастрина на париетальные клетки способствует высвобождение гистамина.



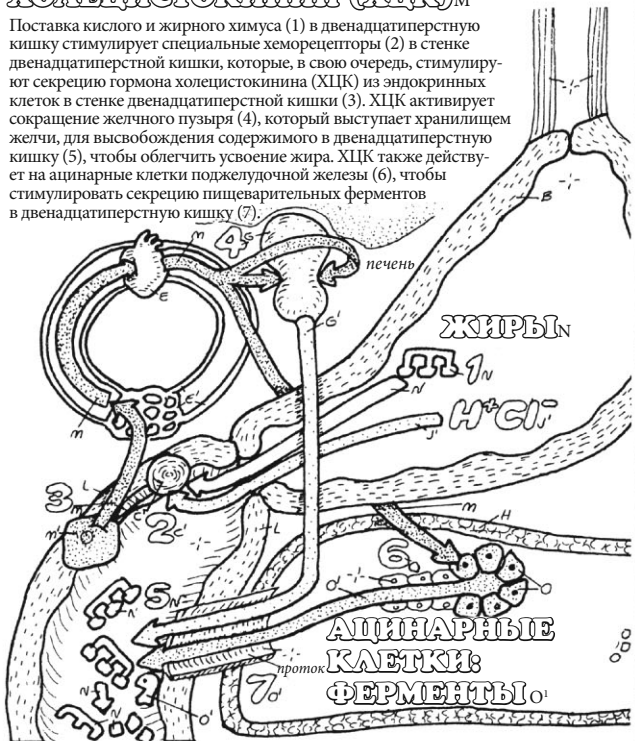
СЕКРЕТИН
ЭНДОКРИННАЯ
КЛЕТКА Q

Кислый химус (1) в двенадцатиперстной кишке стимулирует хеморецепторы в стенке двенадцатиперстной кишки (2), которые, в свою очередь, стимулируют эндокринные клетки (3) в стенке двенадцатиперстной кишки на выделение гормона секретина. Секретин действует на клетки протока (4) экзокринной части поджелудочной железы, стимулируя секрецию и поток водянистого щелочного сока, богатого бикарбонатом. Этот сок нейтрализует кислоту (5) и улучшает активность панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке.



КЛЕТКА, СЕКРЕТИРУЮЩАЯ M
ХОЛЕЦИСТОКИНИН (ХЦК) M

Поставка кислого и жирного химуса (1) в двенадцатиперстную кишку стимулирует специальные хеморецепторы (2) в стенке двенадцатиперстной кишки, которые, в свою очередь, стимулируют секрецию гормона холецистокинина (ХЦК) из эндокринных клеток в стенке двенадцатиперстной кишки (3). ХЦК активирует сокращение желчного пузыря (4), который выступает хранилищем желчи, для высвобождения содержащего в двенадцатиперстную кишку (5), чтобы облегчить усвоение жира. ХЦК также действует на ацинарные клетки поджелудочной железы (6), чтобы стимулировать секрецию пищеварительных ферментов в двенадцатиперстную кишку (7).



КЛЕТКА, СЕКРЕТИРУЮЩАЯ K
ГАСТРОИНГИБИРУЮЩИЙ
ПЕПТИН (ГИП) K

Другая важная роль секретина состоит в ингибировании активности желудка. После его высвобождения в ответ на поступление кислого химуса (1) в двенадцатиперстную кишку уменьшается активность гладкомышечных клеток желудка (2) и желез (3). Это замедляет поставку химуса и оставляет больше времени тонкой кишке для переваривания химуса. ГИП, который, как когда-то думали, вовлечен в ингибирование активности желудка, выполняет эту функцию (4-6), только когда имеется очень высокий его уровень.



Пищеварительная система профузно иннервирована нервными волокнами и симпатических и парасимпатических отделов, но регулирующая роль парасимпатического отдела, выполняемая, прежде всего, блуждающим нервом, кажется, является главной. В целом парасимпатическая система увеличивает желудочно-кишечную активность (секрецию и моторику), а симпатическая система имеет подавляющий эффект. Наше знание контроля пищеварительных действий автономной нервной системы даже предшествовало знанию гормонального контроля. И.П. Павлов (русский физиолог, удостоившийся Нобелевской премии), а также его ученики совершили много открытий в этой области.

Парасимпатический блуждающий нерв содержит и моторные, и сенсорные волокна. Моторные волокна улучшают пищеварительные движения путем стимулирования местных нейронов в пределах стенки пищеварительного тракта. Эти нейроны, в свою очередь, стимулируют гладкие мышцы стенки пищеварительного тракта и железистые клетки. Ацетилхолин является нейромедиатором, высвобождаемым моторными волокнами блуждающего нерва, а также многими целевыми нейронами блуждающего нерва. Многочисленные приводящие (сенсорные) волокна в блуждающем нерве сообщают мозговому пищеварительным центрам о состоянии стенки пищеварительного тракта и о его содержимом. Несмотря на то, что симпатические волокна непосредственно влияют на гладкомышечные и секреторные клетки в определенных случаях, общие ингибирующие эффекты симпатической системы на переваривание установлены косвенно путем сужения кровеносных сосудов в пищеварительном тракте. Сокращение тока крови уменьшает и секреторную, и сократительную активность пищеварительной системы.

В КИШЕЧНОЙ СТЕНКЕ НАХОДИТСЯ МЕТАСИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Множество коротких аксонов и вставочных нейронов стенки пищеварительного тракта составляют собственную метасимпатическую, или энтеральную нервную систему (ЭНС). ЭНС состоит из двух наборов ганглиев, или сплетений: поверхностное подслизистое сплетение (сплетение Мейсснера) в основном регулирует пищеварительные железы, а межмышечное сплетение (сплетение Ауэрбаха), расположенное глубже в пределах мышечных слоев, прежде всего регулирует моторику пищеварительного тракта. Функционируют тонкокишечные сплетения, частично, как периферические ганглии парасимпатической системы в пределах пищеварительного тракта (разворот 29).

Сплетения содержат местные сенсорные нейроны и мотонейроны, а также вставочные нейроны. Сенсорные нейроны связаны с сенсорными хеморецепторами, обнаруживающими различные вещества в полости пищеварительного тракта, а также с рецепторами растяжения, отвечающими на напряженность стенки пищеварительного тракта, вызванной объемом еды и химуса. Короткие мотонейроны исполнительного элемента увеличивают пищеварительную активность желез или вызывают сокращение гладких мышц. Межмышечное и подслизистое сплетения в той же области общаются, через вставочные нейроны, друг с другом, а также с другими сплетениями пищеварительного тракта.

Огромное число нейронов и нейронных связей в ЭНС пищеварительного тракта выполняют многие пищеварительные рефлексы независимо, но также существует и влияния головного мозга на пищеварительные функции. Например, сложные перистальтические движения в пищеводе, желудке и кишечнике, полностью инициируются и регулируются ЭНС. В дополнение к ацетилхолину и норадреналину много других нейромеди-

НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

аторов, включая ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), серотонин и NO (оксид азота), а также пептидные медиаторы вроде вещества P и вазоактивного интестинального пептида (ВИП) высвобождаются нейронами ЭНС, чтобы управлять железистой секрецией и сокращением мышц стенки пищеварительного тракта.

НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ ПРОХОДИТ В 3 ФАЗЫ

Регуляция пищеварительной активности нервной системой традиционно разделится на три последовательных фазы: мозговую, желудочную и кишечную.

1. **Мозговая фаза** состоит из пищеварительных реакций, происходящих прежде, чем еда поступает в организм и в то время, пока она находится во рту. У голодного человека ароматы или даже мысли о еде обычно вызывают выделение слюны (увлажнение рта). Эксперименты показали, что эта упреждающая реакция также включает секрецию небольшого количества желудочного сока. Когда еда помещается в рот, производство желудочного сока существенно увеличивается, как и секреция слюны. Существует также небольшое увеличение секреции сока поджелудочной железы. Эти выделения поджелудочной железы и желудка во время мозговой фазы подготавливают полость пищеварительного тракта к получению пищи. Например, кислота и пепсин в желудке помогут сформировать пептиды, которые будут стимулировать дальнейшее производство желудочного сока, когда еда прибудет в желудок.

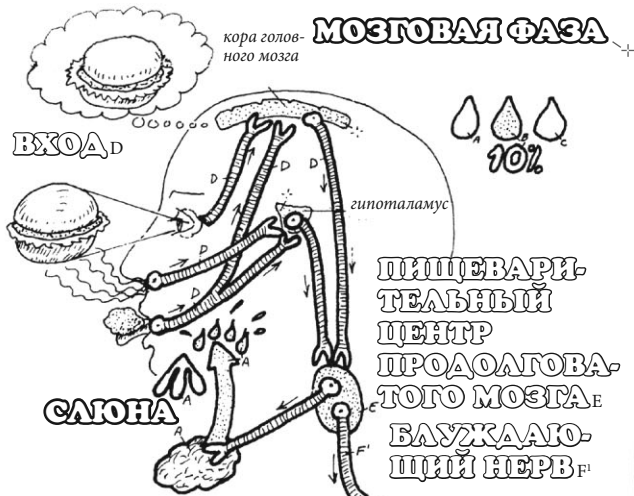
Эти упреждающие слюнные и кишечно-желудочные реакции регулируют высшие нервные центры, как подразумевается термином "мозговая фаза". Как высшие, так и низшие мозговые центры играют здесь существенные роли. Главные мозговые центры, регулирующие пищеварительные функции, находятся в продолговатом мозге, где приводящие вкусовые волокна также имеют свои основные центры и где расположены тела нейронов парасимпатического блуждающего нерва и слюнных нервов. Высшие корковые и обонятельные центры влияют на эти мозговые моторные центры, чтобы активировать их влияние на пищеварение во время мозговой фазы. Все пищеварительные реакции в мозговой фазе опосредуются парасимпатической иннервацией.

2. **Желудочная фаза** начинается, когда еда попадает в желудок, механические рецепторы растяжения, ощущающие увеличение объема, и хеморецепторы, обнаруживающие наличие пептидов в еде, выдают свою информацию. Эти датчики проводят импульсы к двум целям: (1) мотонейроны в местных тонкокишечных сплетениях и (2) пищеварительные центры головного мозга. Парасимпатический моторный отток от этих центров увеличивает секрецию и подвижность желудка намного выше уровня во время мозговой фазы. Фактически большая часть активности желудка происходит, собственно, во время желудочной фазы – например, 80% желудочного сока секретируется в желудочной фазе по сравнению с 10% в мозговой. Также во время желудочной фазы высвобождается гормональный гастрин желудка, чтобы далее улучшить секрецию и моторику желудка.

3. **Кишечная фаза** начинается с прибытия химуса в двенадцатиперстную кишку, которая инициирует фазу автономной нервной регуляции, во время которой секреция и моторика желудка поначалу увеличены, чтобы вызвать дальнейшее переваривание и секрецию. Поскольку тонкая кишка становится заполненной кислым и жирным химусом, подавляющие сигналы (главным образом гормональные) желудка уменьшают активность, чтобы продлить секрецию и дать кишечнику время для переваривания.

ЗАДАНИЯ: Используйте темные цвета для F и J.

1. Раскрасьте диаграммы, посвященные симпатике и парасимпатике и их роли в процессе пищеварения. Отметьте присутствие парасимпатических ганглиев в самих органах. С целью упрощения из рисунков прочих органов эти нервные узлы исключены.
2. Раскрасьте три фазы пищеварения (на внутренних иллюстрациях страницы).
3. Раскрасьте диаграмму метасимпатической нервной системы в нижнем левом углу.

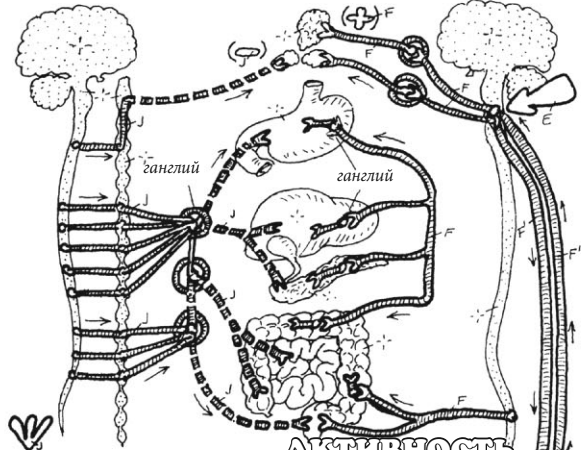


Во время мозговой фазы вид, ароматы и вкусы еды вызывают высшие нервные реакции, инициирующие секрецию слюны и желудочного сока через активацию мозговыми пищеварительными центрами парасимпатических волокон (в основном, блуждающего нерва). Активация блуждающего нерва также стимулирует секрецию небольшого количества сока поджелудочной железы.

НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

СИМПАТИКА

ПАРАСИМПАТИКА



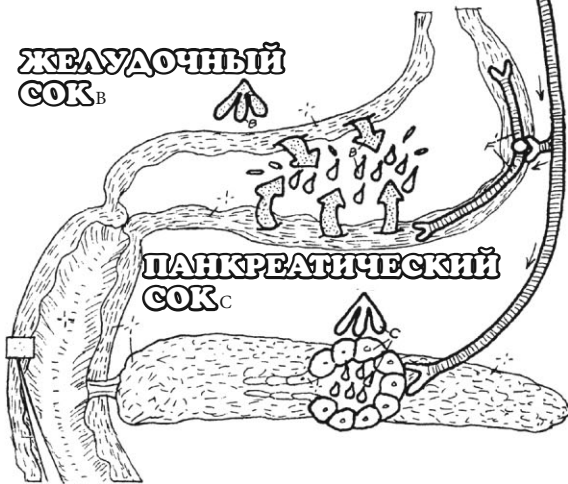
АКТИВНОСТЬ ЖКТ

АКТИВНОСТЬ ЖКТ

Органы пищеварительной системы регулируются симпатическим (С) и парасимпатическим (П) отделами автономной нервной системы. В целом ПС волокна увеличивают секрецию и моторику, а С система ингибирует эти функции.

ствол блуждающего нерва

ЖЕЛУДОЧНЫЙ СОК



ЖЕЛУДОЧНАЯ ФАЗА

Поступление еды в желудок инициирует вторую, желудочную фазу активности. Пища стимулирует хеморецепторы и рецепторы растяжения в стенке желудка. Эти рецепторы активируют сенсорные афферентные волокна блуждающего нерва, в свою очередь возбуждающие мозговые пищеварительные центры. Эти центры активируют моторные ветви блуждающего нерва, вызывающие активную стимуляцию желез и мышц желудка. Блуждающий нерв также стимулирует высвобождение небольшого количества гастрина. Больше чем 2/3 секреции желудка за один прием пищи происходит во время желудочной фазы.

ЖЕЛУДОЧНЫЙ СОК МОТОРИКА ПИЩА

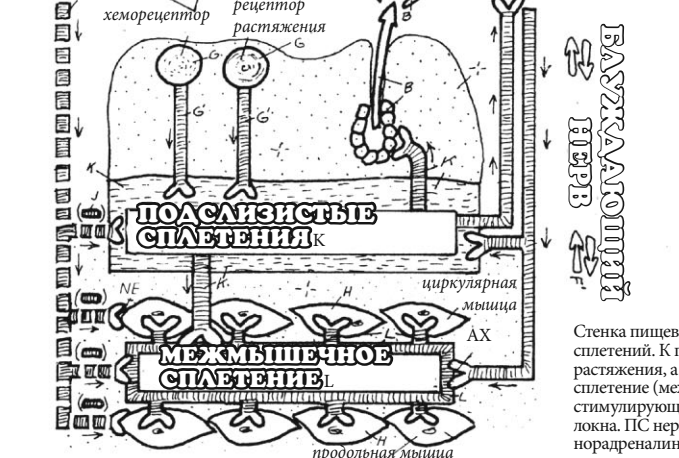
80%



МЕТАСИМПАТИЧЕСКАЯ (ЭНТЕРАЛЬНАЯ) НЕРВНАЯ СИСТЕМА КИШЕЧНОЙ СТЕНКИ

СИМПАТИКА

ПАРАСИМПАТИКА



Прибытие химуса в двенадцатиперстную кишку инициирует фазу секреции желудка, которую называют кишечной. Первоначально во время этой фазы продолжающаяся стимуляция блуждающим нервом и секрецией гастрина поддерживает активность желудка, но секреция гормона секретина двенадцатиперстной кишки позже уменьшит желудочную секрецию.

Стенка пищеварительного тракта содержит энтеральную нервную систему, состоящую из двух нервных сплетений. К подслизистому сплетению относят сенсорные нейроны с хеморецепторами и рецепторами растяжения, а также короткими мотонейронами, стимулирующими железистую секрецию. Межмышечное сплетение (между круглыми и продольными слоями мышечной оболочки) имеет в основном мотонейроны, стимулирующие сокращение гладких мышц пищеварительного тракта. Оба сплетения получают ПС и С волокна. ПС нервы высвобождают ацетилхолин (кроме иннервации сфинктеров); С нервы высвобождают норадреналин.

Поджелудочная железа, крупная железа, расположенная под желудком, выполняет и эндокринные, и экзокринные функции. Ее эндокринная функция определяется *гормонами островков Лангерганса – инсулином и глюкозоном* – и их ролью в регуляции углеводного обмена и уровня сахара в крови, это обсуждается на развороте 122. Здесь мы сосредотачиваемся на пищеварительных функциях поджелудочной железы, а именно на производстве панкреатического сока экзокринной частью железы, составляющей больше чем 98% массы железы.

ЭКЗОКРИННАЯ ЧАСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРОИЗВОДИТ БИКАРБОНАТ И ФЕРМЕНТЫ

Экзокринная поджелудочная железа производит два физиологически важных секрета, обычно в ответ на поступление химуса в двенадцатиперстную кишку. Сначала водянистый секрет, богатый *бикарбонатом натрия*. Этот эффект стимулируется гормоном двенадцатиперстной кишки секретин. Щелочной раствор бикарбоната нейтрализует желудочный сок, поступающий в двенадцатиперстную кишку, и обеспечивает подходящую щелочную среду для функционирования ферментов поджелудочной железы. Второй секрет, производимый панкреатическими ацинусами, состоит из многочисленных *гидролитических ферментов* для химического расщепления самых больших молекул, которые только можно найти в пище. Этот процесс стимулируется гормоном двенадцатиперстной кишки ХЦК.

Экзокринная поджелудочная железа состоит из многочисленных ацинусов. Каждый из этих ацинусов состоит из единственного слоя эпителиоцитов, окружающих впадину, в которую секреторные клетки секретируют пищеварительные ферменты. Ацинарная впадина открывается в проток, через который вытекают секреты ацинарных клеток. Протоки панкреатических ацинусов выстланы специализированными секреторными клетками, эластичными клетками, секретирующими богатый бикарбонатом раствор. Меньшие протоки соединяются и сходятся, наконец соединяясь с главным протоком поджелудочной железы, открывающимся в полость *двенадцатиперстной кишки*.

БИКАРБОНАТ НЕЙТРАЛИЗУЕТ ЖЕЛУДОЧНУЮ КИСЛОТУ

Наличие бикарбоната натрия (NaHCO_3) в соке поджелудочной железы дает этой жидкости щелочную pH 8, позволяя ей нейтрализовать кислый химус, высвобожденный из желудка. После входа в двенадцатиперстную кишку бикарбонат натрия реагирует с соляной кислотой (HCl), производя хлорид натрия (NaCl) и угольную кислоту [H_2CO_3]. Последняя кислота нестабильна и с готовностью отделяет углекислый газ и воду. Таким образом, водородные ионы постепенно и эффективно удаляются в двенадцатиперстной кишке из химуса, приводя к сниженной кислотности и к появлению нейтрального или даже щелочного химуса кишечника. Сниженная кислотность двенадцатиперстной кишки имеет два важных эффекта.

(1) Это уменьшает вредное влияние кислоты на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки, имеющую слабую защиту. (2) Это делает среду двенадцатиперстной кишки в достаточной мере щелочной для активации пищеварительных ферментов кишечника и поджелудочной железы.

Бикарбонат секретируется клетками протока в полость протока через активный насосный механизм. Клетки протока содержат большое количество *фермента карбоангидразы*, который вовлечен в активную секрецию бикарбоната. Чтобы секретировать бикарбонат, клетки протока могут оперировать как обращенные париетальные клетки желудка, секретирующие кислоту в полость желудка и бикарбонат – в кровь (разворот 73).

ЗАДАНИЯ: Для структур А используйте красный.

Для I и N – темные цвета.

1. Начните с эндокринных клеток поджелудочной железы в верхнем правом углу.
2. Раскрасьте материал по внешней секреции поджелудочной железы, начиная сверху страницы. Отметьте результат нейтрализации HCl бикарбонатом (иллюстрируется крайними

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клетки протока поджелудочной железы выполняют то же самое, но в противоположном направлении, секретируя ионы бикарбоната (с большим числом ионов натрия) в полость протока и кислоту – в кровь.

ФЕРМЕНТЫ АЦИНАРНЫХ КЛЕТОК ГИДРОЛИЗУЮТ ПИЩУ

Ацинарные клетки поджелудочной железы производят вязкий секрет, богатый белком (ферменты), секретируются они в *гранулах профермента*. Физиологическим стимулом для секреции ацинарной клеткой ферментов поджелудочной железы является наличие жира и белка в двенадцатиперстной кишке. Эти стимулы вызывают *секрецию гормона двенадцатиперстной кишки холецистокинина (ХЦК), стимулирующего ацинарные клетки к секреции ферментов*. Стимуляция блуждающим нервом также увеличивает производство ферментов. Среди ферментов поджелудочной железы протеазы, амилазы, липазы и нуклеазы. Протеазные ферменты первоначально секретируются в своих *неактивных* формах (т.е. как большие белки проферменты). Это критически важно, потому что активные ферменты поджелудочной железы могли бы легко и быстро переварить ткань поджелудочной железы, если бы не были ингибированы (замаскированы) во время их транспорта от ацинарной впадины до полости кишечника. При заболевании острым панкреатитом эти ферменты активируются прежде, чем достигнуть кишечника. В результате они переваривают поджелудочную железу, вызывая смерть в течение считанных дней (не все больные умирают, но это заболевание по степени угрозы жизни уступает только аппендициту).

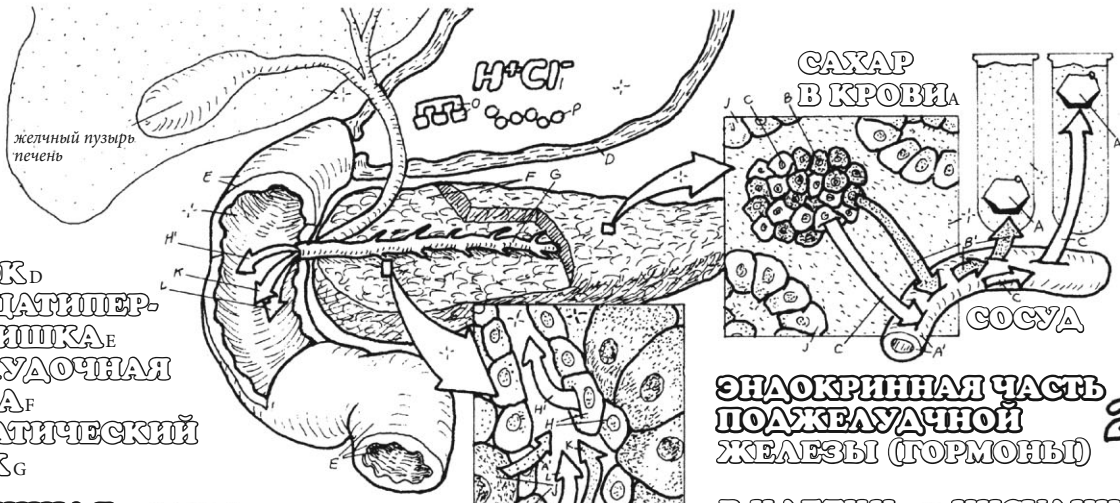
Ключевым проферментом поджелудочной железы является *трипсиноген*, активирующийся по прибытии в полость двенадцатиперстной кишки гидролитическим действием энтерокиназы, *фермента щеточной каемки* эпителиоцитов тонкой кишки. Активация производит *трипсином*, известную универсальную протеазу, которая может атаковать и гидролизировать многие виды пищевых белков. Среди целей трипсина – неактивные проферменты, секретируемые поджелудочной железой – протеазы и липазы. Некоторые ферменты поджелудочной железы, такие как амилаза, не требуют активации трипсином. У некоторых людей слизистая оболочка кишечника вырабатывает недостаточно энтерокиназы. В результате трипсин не может быть образован, протеазы не активируются и пищевые белки остаются непереваженными, вызывая белковый дефицит и болезнь.

ДЕЙСТВИЕ ПРОТЕАЗ, ЛИПАЗ, АМИЛАЗ И НУКЛЕАЗ

Протеазы поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин, карбоксипептидаза) расщепляют *пептидные связи*, расположенные между различными, но определенными аминокислотами. В результате протеазы поджелудочной железы преобразуют все пищевые белки в *дипептиды*. Заключительный гидролиз дипептидов, чтобы выделить *аминокислоты*, происходит под действием других протеаз (*пептидаз*), секретируемых слизистой оболочкой кишечника. Амилаза поджелудочной железы расщепляет большие пищевые *полисахариды*, вроде тех, что можно найти в крахмалах, формируя меньшие олиго- и дисахариды, такие как *декстроза и мальтоза* (глюкоза-глюкозы). Дальнейшее переваривание дисахаридов в такие моносахариды, как глюкоза, фруктоза и галактоза, происходит под действием ферментов (например, мальтазы и лактазы) слизистой оболочки кишечника. Липазы поджелудочной железы расщепляют *триглицериды* (триацилглицерины), формируя глицерин и жирные кислоты или моноглицериды и жирные кислоты. Тип преобразования зависит от типа липазы. Нуклеазы гидролизуют нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК) в пуриновые и пиримидиновые основания и сахар рибозу.

левыми формулами), итогом чему выступает символ рядом со стадией 4 на центральной иллюстрации.

3. Закрасьте все названия и стрелки под ацинусом (I) и только потом постепенно работайте с иллюстрациями вдоль правого поля страницы.
4. Разберитесь с действием пищеварительных ферментов вдоль самого низа страницы.



ЖЕЛУДОК, ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНАЯ КИШКА, ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА, ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ ПРОТОК.

ЭНДОКРИННАЯ ЧАСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ГОРМОНЫ) 2%.

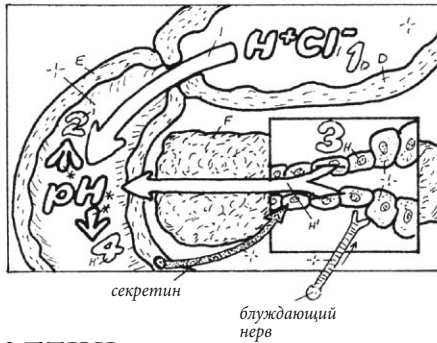
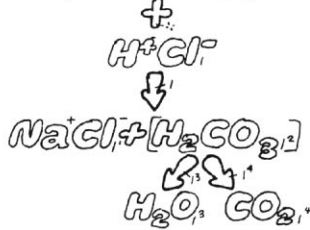
ЭКЗОКРИННАЯ ЧАСТЬ 98% ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ СОК)

В КЛЕТКИ → ИНСУЛИН^B А КЛЕТКИ → ГЛЮКАГОН^A

Только 2% массы поджелудочной железы связаны с островками Лангерганса, формирующими инсулин и глюкагон - гормоны, регулирующие сахар в крови и углеводный обмен.

Больше чем 98% массы поджелудочной железы выполняют экзокринную функцию – секретируют панкреатический сок в двенадцатиперстной кишке. Это защищает стенку двенадцатиперстной кишки и создает нейтральную или чуть щелочную среду для ферментов поджелудочной железы и кишечника. В полости кишечника бикарбонат натрия реагирует с соляной кислотой, формируя хлорид натрия и угольную кислоту, которая нестабильна и отделяет углекислый газ и воду. Таким образом, желудочный сок нейтрализован, и pH двенадцатиперстной кишки увеличено до нейтральных уровней. Производство бикарбоната стимулируется гормональным секретинном двенадцатиперстной кишки.

1. ПРОТОКОВЫЕ КЛЕТКИ (NaHCO₃)



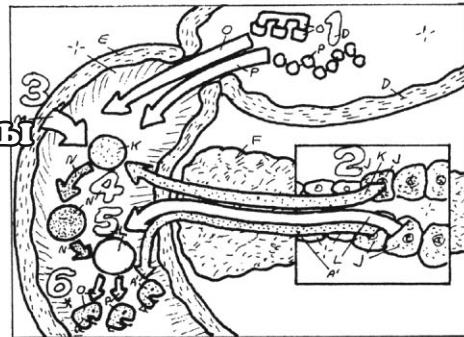
2. АЦИНАРНЫЕ КЛЕТКИ



ЖИР БЕЛОК

АКТИВНЫЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ФЕРМЕНТЫ

Ацинарные клетки поджелудочной железы секретируют множество пищеварительных гидролитических ферментов, способных расщепить пищевые вещества до меньших усвояемых молекул. Некоторые, такие как амилаза, секретируются в активной форме. Но протеазы и липазы должны быть секретированы как неактивные проферменты, чтобы активироваться, лишь когда они достигают полости кишечника. Трипсин, активная протеаза, играет ключевую роль в этом процессе. Она секретируется в своей неактивной форме (трипсиноген), активирующейся протеазой кишечника, энтерокиназой, в трипсин. Трипсин тогда расщепляет связи других неактивных протеаз, преобразуя их в активные формы. Трипсин также активирует липазу поджелудочной железы. Ферментативная секреция поджелудочной железы стимулируется в основном гормоном ХЩК, а также блуждающим нервом.



ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ АМИЛАЗА^{A1}



Цель панкреатической амилазы – высокомолекулярные полисахариды (крахмалы), и преобразуются они в низкомолекулярные олиго- и дисахариды.

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ЛИПАЗА



Липаза поджелудочной железы расщепляет триглицериды (триацилглицерин), формируя главным образом жирные кислоты и моноглицериды, наряду с некоторым количеством глицерина.

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ПРОТЕАЗА^{P1}



Протеазы поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин, эластаза, карбоксипептидаза) расщепляют различные белки, формируя меньшие молекулы – пептиды, а затем и аминокислоты. Каждая протеаза гидролизует пептидные связи между строго определенными аминокислотными остатками в пищевых белках.

Печень, жизненно важный орган тела и самая большая железа, имеет много функций, включая эндокринные, контроль метаболизма, деактивацию гормонов и детоксикацию веществ и токсинов. Благодаря ее *экзокринной функции* – а именно, формированию желчи – печень также играет важную роль в переваривании, особенно пищевых жиров.

ДОЛКИ ПЕЧЕНИ ОПТИМАЛЬНО ОРГАНИЗОВАНЫ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ЖЕЛЧИ

Формирование желчи (почти 0,5 л в день) является главной экзокринной функцией печени. Печень имеет несколько *долей*, каждая состоит из многочисленных долек. Желчь секретируется *клетками печени* (гепатоцитами), формирующими единицы долек печени. Каждая доля действует как основное анатомически функциональная единица печени и является частью шестиугольника, в котором долики связаны периферически с поступающей кровью, а централизованно – с веной, дренирующей кровь.

Печень получает кровь из двух источников, *печеночной артерии и воротной вены печени*, приводящих кровь от сердца и кишечника соответственно. Печень, таким образом, имеет уникальную *способность получить, попробовать и обработать поглощенные питательные вещества*, прежде чем они достигнут общего кровообращения. Токи крови из печени и в сердце происходят через печеночную вену.

ГЕПАТОЦИТЫ ВЫДЕЛЯЮТ ЖЕЛЧЬ В ЖЕЛЧНЫЕ ПРОТОКИ

Клетки печени (гепатоциты) упакованы в слои клеток, отделенных кровяными *синусоидами*, очень пористым типом капилляров. Поступающая артериальная кровь и кровь воротной вены смешивается, пока течет в эти синусоиды. После того как гепатоциты извлекут кислород и питательные вещества из этого бассейна, кровь потечет в расположенное в центре отделение печеночной вены. Гепатоциты сформируют желчь и секретируют ее в маленькие каналы, соединяющиеся, чтобы сформировать сначала меньшие, а затем большие желчные протоки. В этих *протоках* желчь течет в противоположном направлении, нежели кровь, предотвращая их смешение.

Различные желчные протоки, наконец, соединяются, чтобы сформировать наибольший *печеночный проток*, выходящий из печени. Печеночный проток раздваивается, чтобы сформировать *пузырный проток*, приходящий к желчному пузырю и *общему желчному протоку*, соединяющемуся с двенадцатиперстной кишкой, вместе с протоком поджелудочной железы. *Сфинктер Одди* регулирует отток желчи из общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку. Когда этот сфинктер закрывается, желчь накапливается в общем желчном протоке, текущем назад, в пузырный проток и желчный пузырь, где это вещество временно депонируется. После еды, в ответ на высвобождение гормона двенадцатиперстной кишки ХЦК, сокращаясь, желчный пузырь выпускает желчь в двенадцатиперстную кишку, чтобы облегчить усвоение жира (см. ниже).

ЖЕЛЧЬ В ОСНОВНОМ СОСТОИТ ИЗ ЖЕЛЧНЫХ СОЛЕЙ И ЖЕЛЧНЫХ ПИГМЕНТОВ

Помимо воды (97%), желчь содержит две главных органических составляющих, *соли желчных кислот и желчные пигменты*. Кроме того, неорганические соли желчи (хлорид натрия и бикарбонат натрия) обуславливают щелочность желчи. Соли желчных кислот (также называемых *желчными кислотами*), таких как *холевая кислота* и *дезоксихолевая кислота*, формируются из холестерина в клетках печени (*гепатоцитах*). Клетки печени являются крупными производителями *холестерина* в теле, большая часть которого используется, чтобы произвести соли желчных кислот. Пигменты желчи получены в основном из *билирубина*, соединения, получившегося в результате деструкции *эритроцитов* и *катаболизма гема* в *гемоглобине*. Билирубин берется из крови клетками печени и соединяется с глюкуроновой кислотой, чтобы сформировать глюкуронид билирубина, водорастворимое золотисто-желтое соединение,

экскретирующееся в желчи, придавая ей ее характерный желтоватый цвет. Приблизительно в составе желчи секретируются 4 г солей желчных кислот и 1,5 г пигментов желчи каждый день. Большинство (90%) солей желчных кислот перерабатывается реабсорбцией и поставкой назад в печень через энтеро-печеночный кровоток. Большая часть пигментов желчи экскретируется с калом; остаток повторно поглощается и экскретируется в почках. Пигменты желчи придают калу и моче их характерные цвета.

ЖЕЛЧЬ СПОСОБСТВУЕТ ПЕРЕВАРИВАНИЮ ЖИРОВ БЛАГОДАРЯ ЭМУЛЬГИРОВАНИЮ

Соли желчных кислот, такие как холат и дезоксихолат, играют главную физиологическую роль в переваривании посредством облегчения *усвоения жира*. Соли желчных кислот действуют как растворители жиров. У них есть и *жирорастворимое углеводородное кольцо*, и несколько заряженных групп, что позволяют им смешиваться с жиром и водой соответственно. Таким образом, добавление солей желчных кислот к жирной и водной смеси увеличивает растворимость жира, подобную действию детергента. В присутствии солей желчных кислот большие жирные капельки в химусе становятся рассеянными, формируя меньшие жировые частицы в процессе, названном *эмульгированием*. В эмульгированной форме жиры намного эффективнее перевариваются водорастворимым ферментом липазой поджелудочной железы (разворот 76). Продукты переваривания липазы (глицериды и жирные кислоты) формируют специальные жирные скопления, названные мицеллами (разворот 7), которые могут быть с готовностью поглощены клетками слизистой оболочки кишечника. В отсутствие желчи усвоение жира заметно уменьшается (почти наполовину) даже притом, что фермент липаза присутствует.

ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ НАКАПЛИВАЕТ ЖЕЛЧЬ, ЧТОБЫ ВЫДАВАТЬ ЕЕ ПОРЦИЯМИ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ ПИЩИ

Желчный пузырь является мешочком для хранения желчи, производящейся печенью постоянно, но поставляющейся в двенадцатиперстную кишку только после приема пищи, особенно жирной. Перед едой сфинктер Одди, расположенный при отверстии общего желчного протока в двенадцатиперстной кишке, закрывается, заставляя ток желчи отойти назад, заполняя желчный пузырь. В то время как желчь сохраняется в желчном пузыре, стенка желчного пузыря поглощает часть воды, концентрируя желчь. Поступление жирной пищи в двенадцатиперстную кишку стимулирует высвобождение гормона двенадцатиперстной кишки ХЦК (разворот 74), который действует на желчный пузырь, заставляя его сокращаться. Желчь тогда высвобождается в двенадцатиперстную кишку, чтобы эмульгировать жир. ХЦК также стимулирует производство желчи печенью.

Две основных проблемы и болезни связаны с патологиями функции желчного пузыря. Одна – *образование желчных конкрементов* двух типов: холестериновые камни (большинство) и из билирубината кальция. У некоторых людей избыточные количества нерастворимого в воде холестерина (обычно незначительная составляющая желчи) осаждаются в желчи, возможно, в результате чрезмерного удаления воды или перенасыщения, формируя желчные конкременты. Желчные конкременты в желчном протоке могут причинить сильную боль, для их удаления нередко необходима операция на брюшной полости. Если увеличенные камни затрудняют общий желчный ток, выделение желчи происходит назад, в печень, откуда она, в конечном счете, просачивается в кровь, вызывая желтуху – нарушение, характеризующееся желтоватым цветом кожи и глаз из-за депонирования билирубина и связанных пигментов желчи в различных тканях и в капиллярах. Желтуха может также появиться из-за чрезмерного гемолиза эритроцитов, что происходит при определенных болезнях и производит необычно большие количества билирубина. Повреждение печени, вызванное определенными вирусными инфекциями (гепатит), также приводит к желтухе. Другая форма желтухи, замеченная у некоторых новорожденных, происходит из-за незрелости функции печени и часто легко обратима.

ЗАДАНИЯ: М должен быть красным, L – синим, F – желтым, а B закрасьте светлым.

1. Начните с верхнего изображения различных органов.
2. Раскрасьте увеличение частички печени, начиная с того, как кровь из пищеварительных органов поступает по воротной вене

(L). Не забудьте про диаграмму печеночной клетки, в которой формируется часть того холестерина, что необходим для синтеза желчных солей.

3. Раскрасьте иллюстрации значения желчного пузыря. Имейте в виду, что номер 8-й обнаруживается в материале ниже.

ЖЕЛУДОК

ПЕЧЕНЬ

ПЕЧЕНОЧНЫЙ ПРОТОК

ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ

ПУЗЫРНЫЙ ПРОТОК

ЖЕЛЧЬ

ОБЩИЙ ЖЕЛЧНЫЙ ПРОТОК

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ЛИПАЗА

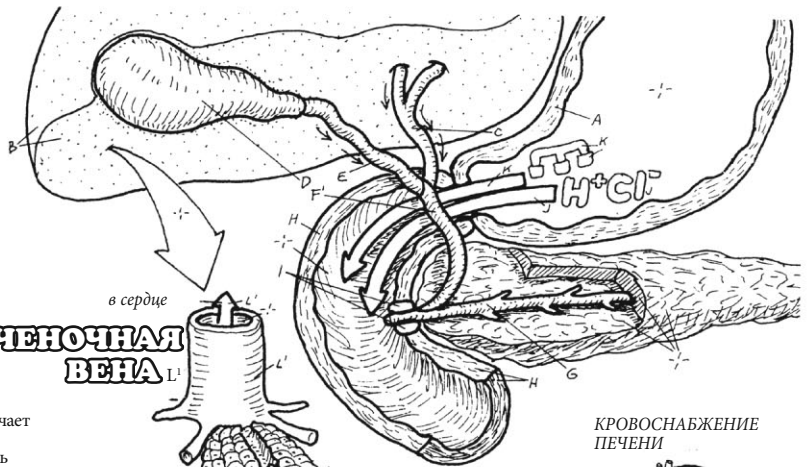
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНАЯ

КИШКА

СФИНКТЕР ОДДИ

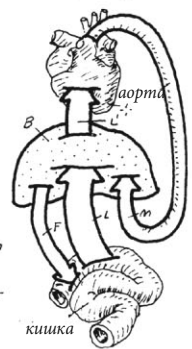
H^+Cl^- , ЖИРЫ

Одна из главных функций печени – участие в пищеварении. Печень получает поглощенные пищевые вещества (кроме жиров) через воротную вену. В синусоидах (капиллярах), омывающих клетки печени, портальная кровь из кишечника смешивается с артериальной кровью, омывая печень. Гепатоциты секретируют желчь в каналцы; те сходятся, чтобы сформировать желчные протоки и, наконец, печеночный проток, связанный с желчным пузырем и двенадцатиперстным отделом тонкой кишки.



ПЕЧЕНОЧНАЯ ВЕНА

КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ



ДЕЙСТВИЕ ЖЕЛЧИ

РАСПАД ЖИРОВ

СОЛИ ЖЕЛЧНЫХ

КИСЛОТ

МИЦЕЛЛА



КЛЕТКА ПЕЧЕНИ (ГЕПАТОЦИТ)

ПРОИЗВОДСТВО ЖЕЛЧИ

0,5 Л В ДЕНЬ



ПОЧЕЧНАЯ АРТЕРИЯ

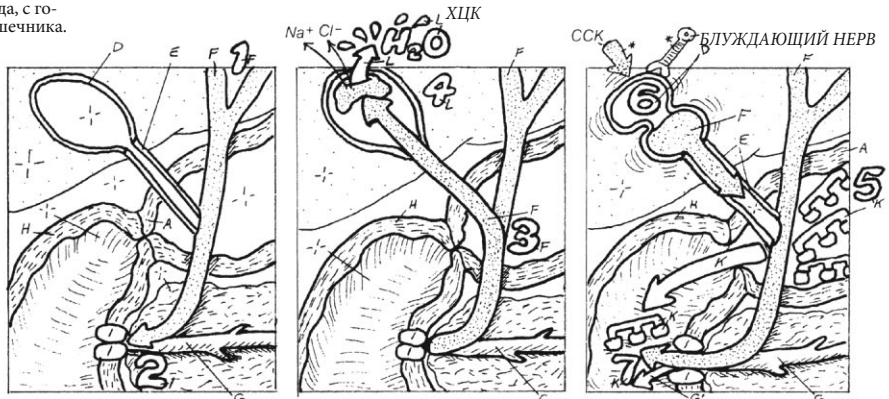
ВОРОТНАЯ ВЕНА

Соли желчных кислот эмульгируют большие жировые капли, расщепляя их на меньшие частицы, на которые липаза поджелудочной железы может действовать более эффективно. Соли желчных кислот также объединяются с продуктами переваривания липазы (моноглицеридами и жирными кислотами), формируя мицеллы липида, с готовностью поглощаемые слизистой оболочкой кишечника.

Желчь содержит желчные пигменты и соли желчных кислот. Соли желчных кислот (холат и дезоксихолат) образуются из холестерина в печени и секретируются в желчь, чтобы помочь в усвоении жира. Большая часть (90%) солей желчных кислот повторно поглощается кровью через энтеро-печеночный кровоток и перерабатывается.

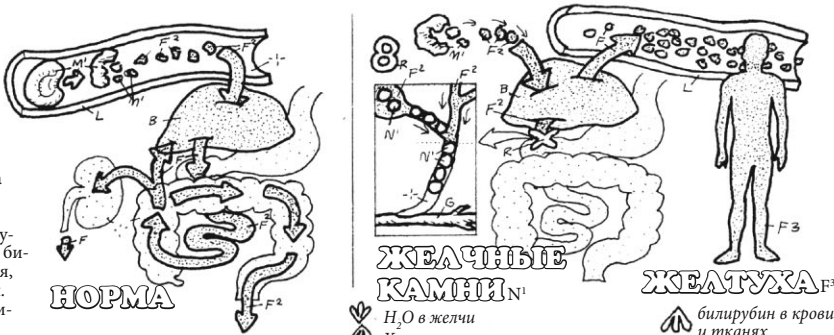
ФУНКЦИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Желчь постоянно секретируется из печени (1). Перед едой сфинктер Одди закрывается (2), направляя ток желчи в желчный пузырь для хранения (3). Клетки слизистой оболочки желчного пузыря активно поглощают натрий, хлорид и воду, концентрируя желчь (4). После еды жир в химусе (5) открывает сфинктер Одди и стимулирует высвобождение гормона ХЩК. ХЩК вызывает сокращение желчного пузыря (6), выпуская желчь в двенадцатиперстную кишку (7). Увеличенный холестерин или уменьшенная вода в желчи стимулируют формирование содержащих холестерин желчных конкрементов. Желчные камни могут затруднить отделение желчи, приводя к желтухе (8).



ЖЕЛЧНЫЕ ПИГМЕНТЫ ЭРИТРОЦИТ

Клетки печени также секретируют для экскреции глюкуронид билирубина, который получается из желтоватого пигмента билирубина, метаболита гема в гемоглобине. Некоторые пигменты желчи экскретируются в кале; другие бывают повторно поглощены кровью для экскреции почками. Желтуха – болезнь, вызванная повышенными уровнями билирубина в крови, тканях и коже, может появиться, когда желчный ток затруднен желчными камнями. Повреждение печени или чрезмерный гемолиз эритроцитов также могут вызвать желтуху.



НОРМА

ЖЕЛЧНЫЕ КАМНИ

H_2O в желчи
Холестерин в желчи

ЖЕЛТУХА

билирубин в крови и тканях

Тонкий кишечник является длинной, извитой трубкой, расположенной между желудком и толстой кишкой, и специализирована для двух основных пищеварительных процессов: *химическое (ферментативное)* переваривание пищевых продуктов в полости и поглощение питательных веществ в кровоток. Длина тонкой кишки животного зависит от его *пищевых привычек*. Она относительно коротка у мясоедов (*хищных животных*) и длинна у мирных животных (*травоядных*). А у всеядного человека тонкая кишка имеет не короткую и не большую длину (приблизительно 3 м), несмотря на то, что ее длина кажется вдвое большей при вскрытии трупа, поскольку после смерти теряется мышечный тонус.

ТОНКИЙ КИШЕЧНИК ИМЕЕТ ТРИ ОСНОВНЫХ ОТДЕЛА

В начале тонкая кишка связана с желудком, где *пилорический сфинктер* управляет притоком *химуса* в *двенадцатиперстную кишку*, первый сегмент кишечника. *Тощая кишка* и *подвздошная кишка* являются вторым и третьим сегментами. Подвздошная кишка присоединяется к *слепой кишке толстой кишки* илеоцекальным клапаном, управляющим оттоком из тонкой кишки. Различные сегменты отличаются по своим функциям. Двенадцатиперстная кишка является секреторной (слизь, ферменты и гормоны) и является местом входа желчи и панкреатического сока в тонкую кишку; тощая и подвздошная кишка специализированы на всасывании. Хотя поглощение происходит через всю поверхность тощей и подвздошной кишки, различные вещества выборочно поглощаются разными сегментами (разворот 79).

КИШЕЧНАЯ СТЕНКА ИДЕАЛЬНО ПРИСПОСОБЛЕНА

К АБСОРБЦИИ

Структура стенки кишечника сильно напоминает структуру других частей пищеварительного тракта, но существуют гистологические отличия, адаптированные к его определенным *абсорбирующим функциям*. Самый поверхностный (направленный в полость) слой является *слизистой оболочкой*, содержащей эпителиальные абсорбирующие клетки (энтероциты). Ниже слизистой оболочки – *подслизистая основа*, содержащая *железы кишечника* и *мелкие кровеносные сосуды*. Два слоя гладких мышц, кольцевидные и продольные, находятся глубоко под подслизистой основой. Они ответственны за *моторику кишечника*. Группировки нейронов и нервов, подслизистое и межмышечное сплетение, расположены в пределах этих слоев (разворот 75). Слой поддержки соединительных тканей, серозная оболочка, формирует внешнее покрытие кишечника.

КИШЕЧНЫЕ ВОРСИНЫ ИДЕАЛЬНО ПРИСПОСОБЛЕНА

К ВСАСЫВАНИЮ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ.

Внутренняя стенка тонкой кишки экстенсивно свернута (*циркулярные складки*), утраивая ее площадь поверхности. Каждый стиб, в свою очередь, содержит многочисленные микроскопические структуры, названные *ворсинками* (выростами). Ворсинки, всего 30 миллионов (30 ворсинок/мм²), увеличивают абсорбирующую площадь поверхности еще в 10 раз. Каждая ворсинка состоит из единственного *слоя поверхностных эпителиоцитов*, покрывающих внутреннее ядро очень маленького *кровеносного и лимфатического сосудов*, волокон пучка вегетативных нервных волокон и гладкомышечных клеток. Большинство поверхностных эпителиоцитов ворсинок является *абсорбирующими (энтероцитами)*, но некоторые являются *секреторными*. Абсорбирующие клетки плотно склеены вместе десмосомами и плотными контактами (разворот 2) так, что питательные вещества могут пройти только через клетки, но не между ними. Плотные контакты также предотвращают вход инфекционных агентов в кровь. Абсорбирующие клетки находятся главным образом на холмах ворсинок и содержат *микроворсинки* (щеточные каемки) на по-

верхности их просветов; они эффективно увеличивают абсорбирующую поверхность каждой клетки почти в двадцать раз. В целом циркулярные складки, ворсинки и микроворсинки увеличивают абсорбирующую поверхность тонкой кишки в 600 раз, обеспечивая общую площадь поглощения в 200 м², размер теннисного корта. Гладкомышечные клетки в ворсинках и сократительный *белок актин* в микроворсинках позволяют ворсинкам и микроворсинкам быть подвижными, увеличивая эффективность поглощения. Волокна пучка вегетативных нервных волокон регулируют эти действия.

Секреторные клетки, другой тип эпителиоцитов ворсинок, расположены глубоко между ворсинками (*крипты кишечника*), где они формируют железы, секретирующую слизь или ферменты в крипты. Все типы клеток поверхностных эпителиоцитов постоянно обновляются, полностью заменяясь каждые несколько дней. Новые клетки формируются глубоко в криптах и мигрируют к кончикам ворсинок, где они погибают путем апоптоза (запрограммированная смерть клетки) и попадают в полость кишечника. Потеря и деструкция этих клеток (у людей 20 миллионов клеток/день) обеспечивает один из источников ферментов кишечника (например, энтерокиназы).

ПУТИ ЖИРОВ И ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ РАСХОДЯТСЯ

Во время всасывания питательные вещества транспортируются через щеточную каемку в абсорбирующие клетки и в ядро ворсинки. Дальнейшие движения различных питательных веществ зависят от их растворимости. Водорастворимые питательные вещества непосредственно входят в кровеносные капилляры, в то время как жирорастворимые двигаются в хилусные сосуды, маленькие слепые лимфатические сосуды. Кровеносные капилляры соединяются в вены, покидающие ворсинку, чтобы сформировать маленькие вены, приходя наконец к *печеночной воротной вене*, несущей эти питательные вещества к печени и общему кровообращению. Хилусные сосуды соединяются в лимфатические сосуды, впадающие в большие лимфатические сосуды, чтобы подняться в тело и соединиться с большими венами в груди, где жировые питательные вещества предоставляются кровообращению. Абсорбирующие функции, подвижность и ток крови в ворсинках регулируются нервными волокнами и гладкими мышцами ворсинки, а также местными гормонами.

МОТОРИКА КИШЕЧНИКА СПОСОБСТВУЕТ ПЕРЕВАРИВАНИЮ И ПРОДВИЖЕНИЮ ХИМУСА

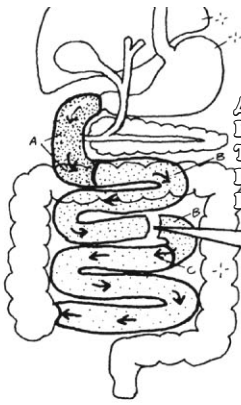
Тонкая кишка демонстрирует два основных вида моторики: *сегментацию* и *перистальтику*. Сегментация достигается длительными сокращениями кольцевых мышц. Наложенные на эти длительные сокращения, завлекающие химус в пределы маленького сегмента кишечника, другие локальные движения смешивания взбалтывают химус, смешивая его с соком кишечника, чтобы облегчить ферментативное переваривание и вызвать поглощение питательных веществ. Перистальтические движения, сгенерированные скоординированными сокращениями кольцевых и продольных слоев мышечной оболочки, продвигают химус вниз по тракту, к толстой кишке. Химусу требуется несколько часов, чтобы пройти по всей длине тонкой кишки, от двенадцатиперстной кишки до конца подвздошной. Движения кишечника сгенерированы межмышечным сплетением энтеральной нервной системы в стенке кишечника (см. разворот 75) и не требуют вегетативной иннервации. Однако эти нервы могут регулировать интенсивность и частоту сокращений кишечника. Пептидный гормон мотилин, секретируемый эндокринными клетками двенадцатиперстной кишки, также улучшает моторику кишечника.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для I, фиолетовый – для J, синий – для K и что-то посветлее – для G.

1. Начните с диаграммы в левом верхнем углу и пройдите на вынесенное увеличение внизу страницы. Обратите внимание на внутреннюю структуру трех ворсинок (хилусной слева, кровеносной в центре и нейромышечной справа), внимательно разберитесь.

2. В левом нижнем углу закрасьте крохотный теннисный корт, демонстрирующий чему фактически равна общая всасывающая площадь тонкой кишки.

3. Раскрасьте блок про пищеварительные движения. Обратите внимание, что окрашивать надо только ту часть рисунка, что изображает сокращение.



ТОНКИЙ КИШЕЧНИК

ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНАЯ КИШКА 10⁰⁰/25 см
 ТОЩАЯ КИШКА 4¹/1.1 м
 ПОДВЗДОШНАЯ КИШКА 6¹/1.7 м

Тонкая кишка, расположенная между желудком и толстой кишкой, имеет три сегмента (двенадцатиперстная, тощая и подвздошная кишка) и является местом полного химического (ферментативного) переваривания, а также всасывания всех питательных веществ.

КИШЕЧНЫЕ СКЛАДКИ

(КРУГОВЫЕ СКЛАДКИ)

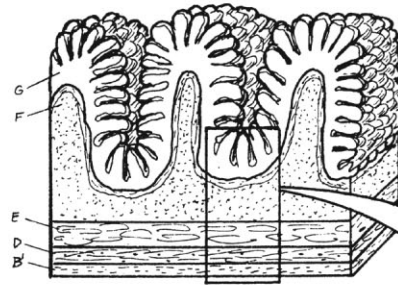
ЛИМФАТИЧЕСКИЙ СОСУД КАПИЛЛАР ВЕНА

В 3 РАЗА УВЕЛИЧИВАЮТ ПЛОЩАДЬ ПОВЕРХНОСТИ

ГЛАДКАЯ МЫШЦА, ВЕГЕТАТИВНЫЕ НЕРВЫ, ПОДСЛИЗИСТОЕ СПЛЕТЕНИЕ, МЕЖМЫШЕЧНОЕ СПЛЕТЕНИЕ, ФОРМИРОВАНИЕ КЛЕТОК, АБСОРБИВНЫЕ КЛЕТКИ, СЕКРЕТОРНЫЕ КЛЕТКИ.

КИШЕЧНАЯ СТЕНКА
 СЕРОЗНАЯ ОБОЛОЧКА
 ПРОДОЛЬНЫЕ МЫШЦЫ
 ЦИРКУЛЯРНАЯ МЫШЦА
 ПОДСЛИЗИСТАЯ
 СЛИЗИСТАЯ

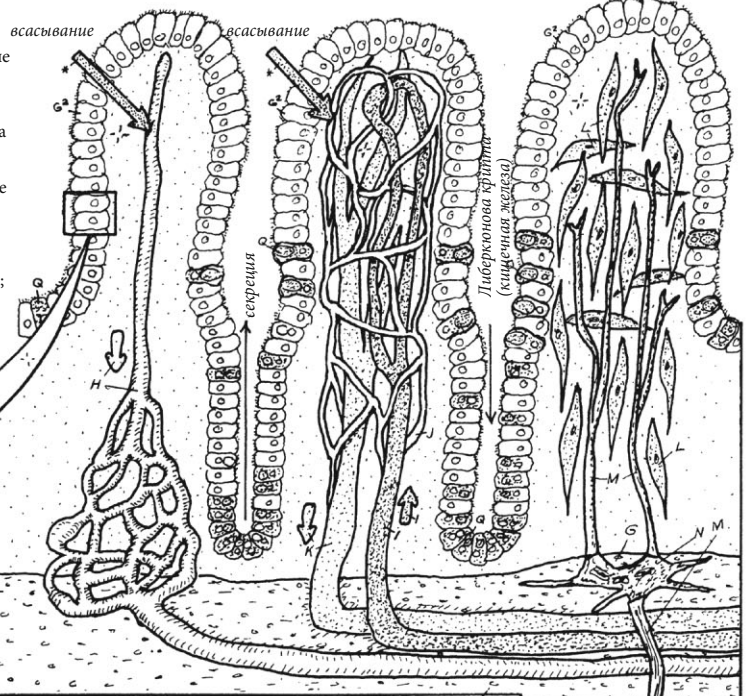
Внутренний покров кишечника значительно сморщен (циркулярные складки), чтобы увеличить площадь поверхности поглощения. Многочисленные микроскопические ворсинки покрывают эту поверхность. На поверхности эпителиоцитов, покрывающих ворсинку, имеются микроворсинки. Микроворсинки, ворсинки и складчатость увеличивают абсорбирующую поверхность в 600 раз (т.е. до 200 м²).



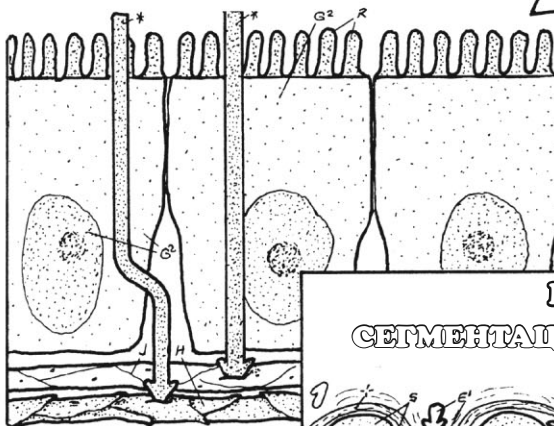
ВОРСИНКИ (10-КРАТНО УВЕЛИЧИВАЮТ ПЛОЩАДЬ)

Каждая ворсинка является абсорбирующей единицей. Ее многочисленные эпителиоциты транспортируют питательные вещества во внутренность ворсинки, где расположены кровеносные капилляры, слепые (хилусные) лимфатические протоки и нервы. Секреторные железы расположены в криптах кишечника между ворсинками. Жирные питательные вещества и жирорастворимые витамины перемещаются в хилусные сосуды; вода и все другие поглощенные вещества двигаются в капилляры. Гладкая мышца и нервы регулируют подвижность ворсинок, улучшая поглощение и транспорт.

Моторика тонкой кишки состоит из различных движений (см. блок ниже): сегментирующие и смешивающие движения улавливают химус, улучшают ферментативное переваривание и дают время для поглощения; перистальтика постепенно транспортирует химус вниз по тракту, к толстой кишке. Межмышечные кишечные сплетения энтеральной нервной системы и гормон мотилин регулируют моторику кишечника.



МИКРОВОРСИНКИ (20-КРАТНО) ВСАСЫВАНИЕ

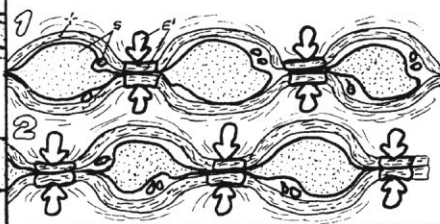


ОБЩАЯ ПЛОЩАДЬ ПОВЕРХНОСТИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА: 200 м²
 (600 РАЗ)

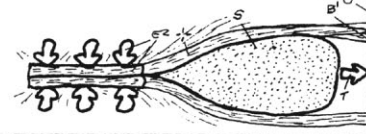
МОТОРИКА КИШЕЧНИКА

СЕГМЕНТАЦИЯ

ХИМУС



ПЕРИСТАЛЬТИКА



После завершения ферментативного переваривания в полости кишечника питательные вещества *всасываются* множеством транспортных механизмов через *абсорбирующие клетки* (энтероциты) в эпителии кишечника в кровотоки для поставки к клеткам тела. Кишечная абсорбция использует многие общие трансмембранные и трансцеллюлярные транспортные механизмы, как и в других клетках тела, а также механизмы, которые уникальны для абсорбирующих клеток кишечника. Эти механизмы включают как физические (например, диффузию), так и физиологические (например, активный транспорт) процессы (развороты 8; 9). После прохождения через слизистую оболочку кишечника водорастворимые питательные вещества попадают в капилляры и венозную кровь ворсинок в воротную вену печени, поставляющую их в печень и общее кровообращение. Жировые и жирорастворимые питательные вещества попадают в хилусные и лимфатические сосуды, прежде чем войти в кровотоки.

ВСАСЫВАНИЕ ПОДРАЗУМЕВАЕТ ПАССИВНЫЕ И АКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Некоторые питательные вещества проходят через слизистую оболочку простой физической диффузией или осмосом – механизмами, не требующими расходов клеточной энергии. Например, вода поглощается осмосом после транспортировки солей и других осмотически активных питательных веществ, таких как глюкоза и аминокислоты. Калий проходит, прежде всего, диффузией, в то время как натрий транспортируется активно. Все же главные *полезные элементы*, такие как железо и кальций, транспортируются при помощи облегченных механизмов, среди которых транспортер и связывающие белки.

ВСАСЫВАНИЕ ЖЕЛЕЗА И КАЛЬЦИЯ ПРЕДПОЛАГАЕТ ПРИСОЕДИНЕНИЕ БЕЛКОВ

Железо транспортируется из полости кишечника через слизистую оболочку и в плазму железосвязывающим белком-транспортером, называемым *трансферрином*, или *мобилферрином*. Когда пищевое железо в избытке, железо сохраняется в относящихся к слизистой оболочке клетках, связанных с *ферритином* (*апоферритин+железо*), повсеместным *железосвязывающим депонирующим белком*. Когда железа в пище мало, оно высвобождается от ферритина и транспортируется в кровь. Кальций активно переносится кальциевыми транспортерами в микрососочковой щеточной каемке и преодолевает клетку *кальций-связывающим белком*, который высвобождает ион на стороне крови. Синтез этого белка-транспортера в относящихся к слизистой оболочке клетках *стимулируется* гормоном кальцитриолом, производным *витамина D* (разворот 120). Это механизм, с помощью которого витамин D увеличивает поглощение кальция.

НАТРИЙ АКТИВНО ТРАНСПОРИРУЕТСЯ В ДВА ЭТАПА

Натрий, главный внеклеточный электролит тела, транспортируется двухшаговыми процессами, включающими сначала белок-транспортер, а затем активный энерго- (АТФ-) затратный механизм. В просветной стороне абсорбирующих клеток натрий переносится по градиенту специфическими белками транспортерами натрия. Это увеличивает концентрацию внутриклеточного натрия, в свою очередь, активируя насосы Na-K АТФ-азы, расположенные на *базолатеральных* мембранах абсорбирующих клеток. Эти насосы активно перемещают натрий против градиента в межклеточное пространство, из которого он распространяется в кровь. Таким образом, концентрация натрия в абсорбирующих клетках поддерживается на низком уровне, позволяя ему продолжительно перемещаться из полости кишечника.

ВСАСЫВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ И АМИНОКИСЛОТ ПРОИСХОДИТ ПОСРЕДСТВОМ АКТИВНОГО НА-ЗАВИСИМОГО ТРАНСПОРТА

Ферментативное переваривание углеводов и белков в кишечнике производит глюкозу (и некоторое количество фруктозы и галактозы), а также аминокислоты соответственно (разворот 76). Поглощение некоторых из этих важных питательных веществ, таких как глюкоза и определенные аминокислоты, происходит активно, но в основном в сочетании с активным

транспортом натрия (симпорт, вторично активный транспорт). Первоначально глюкоза и аминокислоты транспортируются механизмом облегченной диффузии, через мембрану щеточной каемки, связанную с зависимыми от натрия транспортерами. Это увеличивает концентрации этих питательных веществ в клетке, разрешая им преодолеть базальную мембрану облегченной диффузией (транспортеры) и переместиться диффузией в кровь. Транспортировка глюкозы и аминокислот уменьшается при отсутствии в рационе натрия, по-видимому из-за отсутствия активации зависимых от натрия транспортеров глюкозы/аминокислот. Так же точно транспортировка глюкозы/аминокислот уменьшается, если натриевый насос ингибируется; в этих условиях уменьшается градиент натрия, предотвращая его диффузию из полости, затрудняет транспортировку глюкозы и аминокислот.

ВСАСЫВАНИЕ ЖИРОВ ПРОТЕКАЕТ ПО КРАЙНЕ СЛОЖНОМУ ПУТИ

В пище жир находится главным образом в форме триглицеридов (триацилглицеринов), которые перевариваются в тонкой кишке с формированием *моноглицеридов*, *глицерина* и *жирных кислот*. Жирные кислоты могут быть короткими, объединенными в цепочку, или длинными, объединенными в несколько цепочек. *Короткие цепочки* жирных кислот входят через слизистую оболочку кишечника диффузией и непосредственно попадают в кровеносные капилляры, из-за их довольно хорошей растворимости в воде. Однако *длинноцепочечные жирные кислоты* и другие жирные питательные вещества, включая *холестерин*, претерпевают специальную обработку во время всасывания. Эти жирные продукты проникают через щеточную каемку в виде мицелл.

В какой-то момент в относящихся к слизистой оболочке клетках *триглицериды* (триацилглицерины) преобразуются (повторно этерифицируются) из жирных кислот и моноглицеридов в компактные комплексы, вместе с холестерином и другими жирорастворимыми веществами (например, витаминами), в определенные *липопротеиновые частицы*, так называемые *хиломикроны*. Упаковочный процесс происходит в пределах аппарата Гольджи (разворот 1). Хиломикрон, как другие липопротеиновые частицы, содержит оболочку из белка и ядро из жира (разворот 135), позволяя жирным частицам плавать в кровотоке, не соединяясь и не забивая кровеносные сосуды. Хиломикрон высвобождается из относящихся к слизистой оболочке клеток экзоцитозом и перемещается в хилусные, а затем в большие лимфатические сосуды, из которых потом попадает в вены в верхней части тела, около шеи.

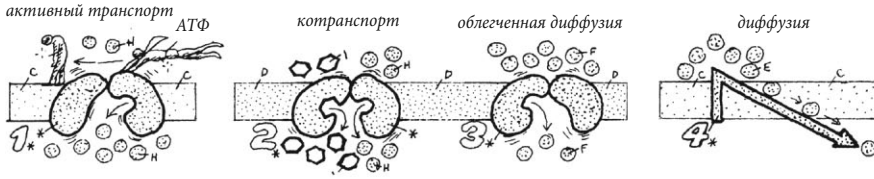
ВСАСЫВАНИЕ ВИТАМИНОВ ПРОИСХОДИТ РАЗНЫМИ ПУТЯМИ

Витамины могут быть подразделены на две категории, *водорастворимые* и *жирорастворимые*. Водорастворимые витамины, такие как представители группы В, а также витамин С, проходят через слизистую оболочку диффузией и (или) связываются с различными специализированными транспортерами. Жирорастворимые витамины, такие как витамины А, D и К, поглощаются вместе с жировыми питательными веществами в хиломикрон. *Витамин В₁₂* (цианокобаламин) имеет самый большой молекулярный размер среди витаминов, и его транспорт использует еще один механизм, включающий определенный белок-транспортер, названный *внутренним фактором Касла*. Этот фактор является гликопротеидом (белком, содержащим специальный компонент полисахарида), секретируемым париетальными клетками пилорических желез желудка. В хилусе внутренний фактор связывается с витамином В₁₂, формирует комплекс, переносимый абсорбирующими клетками с помощью эндоцитоза. Эндоцитозные пузырьки выпускают свободный витамин В₁₂ на базальной поверхности экзоцитозом. При заболеваниях желудка (например, при *гастрите*) поглощение витамина В₁₂ уменьшается из-за истощения внутреннего фактора, вызывая *злокачественную анемию* (разворот 143). Эндоцитоз является также механизмом поглощения антител матери, поставляемых младенцу с молоком, таким образом грудной ребенок приобретает пассивный иммунитет против некоторых болезней.

ЗАДАНИЯ: Используйте те же цвета, что и на предыдущем развороте, для: хилусного сосуда (А), капилляра (В), абсорбирующей клетки (С) и микроворсинок (D).

1. Раскрасьте четыре названия, напечатанных жирным шрифтом, начиная с хилусного сосуда (А) и соответствующих структур, действуйте после-

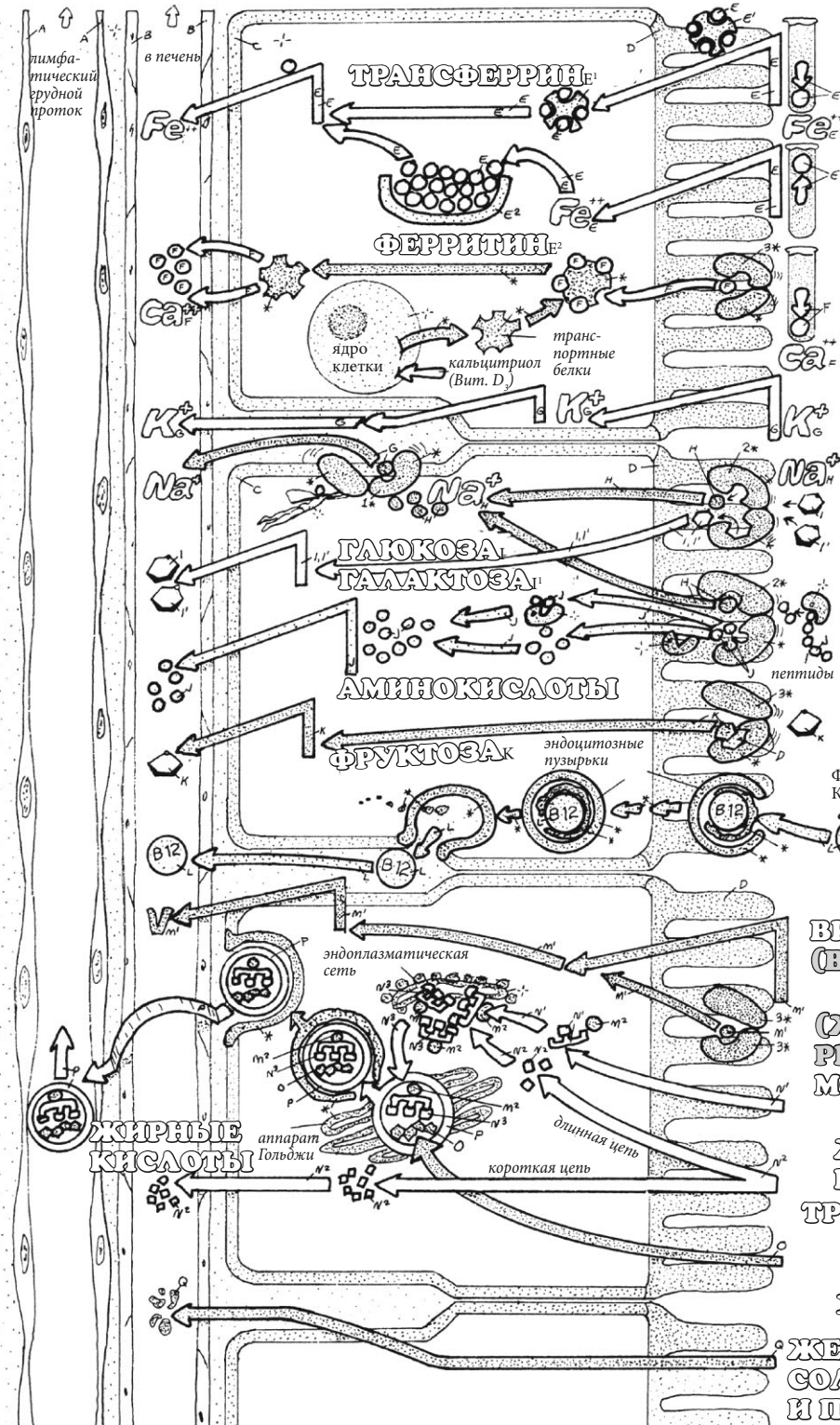
довательно. Затем переходите к веществам, всасывающимся из просвета кишки, начиная с железа (Fe⁺⁺). Проследите за всеми поступающими в клетку веществами, которые затем транспортируются, а затем вновь поступают либо в капилляр, либо в хилусный сосуд.



МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА

Питательные вещества, витамины, полезные микроэлементы и вода переносятся из полости кишечника в кровь и лимфу всасывается клетками слизистой оболочки кишечника с помощью множества механизмов клеточного и мембранного транспорта, обсужденных ранее.

ЛИМФАТИЧЕСКИЙ КАПИЛЛЯР, ВСАСЫВАЮЩАЯ КЛЕТКА, МИКРОВОРСИНКИ СОСУДА



ПРОСВЕТ КИШКИ

Железо из пищи транспортируется трансферрином (=мобилферрином) – белком-транспортером, в клетку слизистой оболочки, где оно сохраняется в связанном с ферритином виде. В каком виде будет существовать железо – в связанном или свободном, зависит от наличия ферритина и его поставки в кровь, а в конечном итоге – от потребностей организма. Кальций транспортируется активно специальными транспортерами через щеточную каемку и через клетки слизистой оболочки. Гормон кальцитриол (витамин D₃) стимулирует синтез кальциевого белка-транспортера. Натрий преодолевает мембрану щеточной каемки транспортерами натрия и активно накапливается из абсорбирующих клеток через базолатеральные мембраны. Глюкоза, галактоза и некоторые аминокислоты котранспортируются через щеточную каемку теми же транспортерами, что и натрий; фруктоза и некоторые аминокислоты движутся облегченной диффузией, используя различные транспортеры. Жирорастворимые витамины (A, D и K) поглощаются вместе с жирами; водорастворимые витамины проникают через слизистую оболочку. Чтобы транспортировать витамин B₁₂, желудок секретирует внутренний фактор Касла – гликопротеидный транспортер, связывающий витамин B₁₂, стимулирующий эндцитоз и транспорт комплекса через слизистую оболочку. Пищерин, моноглицериды и длинноцепочечные жирные кислоты движутся в клетки слизистой оболочки, где они ретерифицируются в триглицериды (триацилглицерин), затем упаковываются наряду с холестерином и жирорастворимыми витаминами в большие липопротеиновые частицы (хиломикроны). Затем те высвобождаются в хилусные лимфатические сосуды. Короткоцепочечные жирные кислоты проходят непосредственно через клетку в кровь.

ПРОСВЕТ КИШКИ

ВИТАМИНЫ (ВОДОРАСТВОРИМЫЕ)

(ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ) ЖЕЛЬЧЬ И ЛИПАЗА
МОНОГИЦЕРИДЫ

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ
ТРИГИЦЕРИДЫ

ХОЛЕСТЕРИН
ХИЛОМИКРОН

ЖЕЛЧНЫЕ СОЛИ И ПИГМЕНТЫ

Толстая кишка (толстый кишечник) является трубкой 6 см шириной и 1,5 м длиной между *тонкой* и прямой кишкой и обрабатывающей остающийся непереваренный *химус в кал* (принято говорить о нормальном или жидком стуле), относительно твердый и массивный материал, который экскретируется с некоторой периодичностью. Для этого толстая кишка поглощает большую часть воды из химуса. Определенные движения толстой кишки помогают в обработке химуса и транспорту веществ, уплотняя кал, вперед и, наконец, в прямую кишку, позволяя фекалиям экскретироваться в нечастых и длительных интервалах. Экозакринные железы толстой кишки секретируют вязкую слизь, помогающую сформировать твердые фекалии и защитить стенку толстой кишки от возможного механического повреждения перемещением и взбалтыванием твердого содержимого.

Толстая кишка начинается со слепой кишки, короткого тупикового мешочка, сформированного в выступающем конце подвздошной кишки при переходе в толстую кишку. Однонаправленный *илеоцекальный клапан* на илеоцекальной границе обеспечивает прерывистую поставку химуса к толстой кишке. Это обеспечивает необходимое время для выполнения функций толстой кишки, а также препятствует тому, чтобы бактерии толстой кишки проникли через обычно асептическую тонкую кишку. *Гастроилеальный рефлекс* контролирует илеоцекальный клапан. Увеличение подвижности пищеварительного тракта и высвобождение гастрина после еды расслабляет клапан, в то время как *растяжение толстой кишки* закрывает его. Перистальтические волны ответственны за периодическое открытие илеоцекального клапана. Слепая кишка и ее червеобразный отросток, *аппендикс*, содержат бактерии.

Толстая кишка имеет четыре главных сегмента: *восходящая ободочная, поперечная ободочная, нисходящая ободочная и сигмовидная ободочная кишки*. Восходящая ободочная кишки и поперечная ободочная кишки являются местами *всасывания* воды и натрия и местом *секреции*. Поглощение воды *обезвоживает* содержимое толстой кишки, облегчая *формирование* твердых фекалий. Нисходящая ободочная и сигмовидная ободочная кишки являются местами хранения фекалий. Сигмовидная ободочная кишка присоединяется к прямой кишке, мышечной впадине, выполняющей роль кратковременного накопителя кала и стимулятора *дефекации* (опорожнения кишечника, выделения испражнений). Задний проход является рецептором пищеварительного тракта, состоя из внутреннего гладкомышечного сфинктера и внешнего сфинктера из поперечнополосатой мышцы, помогая в непроизвольном и произвольном контроле дефекации.

ТОЛСТЫЙ КИШЕЧНИК ВСАСЫВАЕТ НАТРИЙ И ВОДУ

Чтобы сформировать твердый кал, остающийся химус, входящий в толстую кишку, должен быть обезвожен. Это достигается *абсорбцией* воды через слизистую оболочку толстой кишки. Приблизительно 1 л воды ежедневно поглощается в этом процессе. Всасывание воды происходит в обязательном порядке *осмосом* после активного поглощения натрия. *Калий*, однако, *секретируется* в толстой кишке, создавая основную проблему калиевого источника во время серьезной диареи (разворот 81). Коль скоро тонкая кишка поглощает все органические питательные вещества, химус, входящий в толстую кишку, не содержит глюкозы, аминокислот или жирных кислот. Фактически толстая кишка испытывает недостаток в механизмах всасывания. Однако могут поглощаться определенные витамины бактериального происхождения, а также некоторые препараты (надо думать, ректальные суппозитории).

ПИЩЕВЫЕ ВОЛОКНА И БАКТЕРИИ ПОМОГАЮТ ФУНКЦИОНИРОВАНИЮ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Диеты, богатые пектином и волокнами целлюлозы (например, фрукты и съедобные листья), обеспечивают массу и приводят к образованию наиболее твердого стула. Волокно в химусе помогает сохранить воду в стуле; это предотвращает ситуацию, что стул будет настолько твердым, что повредит слизистую оболочку кишечника и вызовет запор. Медленный темп движения позволяет бактериям, населяющим толстую кишку, переваривать

ФУНКЦИИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

часть содержимого – слизь и волокна химуса, чтобы расти и размножаться. По мере того как содержимое толстой кишки приближается к прямой кишке, пропорции перевариваемых пищевых волокон и слизи уменьшаются, в то время как бактериальный компонент увеличивается. Почти одна треть кала при твердом стуле – это бактерии. Метаболизм и оборот бактерий толстой кишки обеспечивают полезный, хотя и незначительный источник для некоторых витаминов, таких как члены группы В и витамин К. Важным этот источник становится во время диетического авитаминоза.

ПЕРИСТАЛЬТИКА И ОБЪЕМНЫЕ ДВИЖЕНИЯ ПЕРЕМЕЩАЮТ ХИМУС И ФЕКАЛИИ

Моторика толстой кишки является медленной, давая много времени для транзита, в пределах 1–3 дней, по сравнению с несколькими часами в тонкой кишке. Три типа движений характерны для толстой кишки: сегментация, перистальтика и объемные движения. *Сегментация*, происходя нечасто (2 раза в час), завлекает содержимое толстой кишки в пределы маленьких сегментов ободочной кишки, или "гаустры", характерные мешочки в стенке толстой кишки. Эти гаустральные сегментирующие процессы совершают с содержимым толстой кишки примерно то, что маслобойка делает с семенами, и тогда эпителиоциты могут поглотить натрий и воду. *Перистальтические движения* происходят медленно, но в регулярных интервалах, проводя, как волны сокращений, вниз по толстой кишке, постепенно продвигая обезвоживающийся кал в нисходящую ободочную кишку для хранения. Нисходящая ободочная кишка обнаруживает другой тип движения, названный *объемным движением* (форсированной перистальтикой). Здесь, как и в сигмовидной ободочной кишке, сильная перистальтическая волна перемещает большие массы кала вдоль толстой кишки или сразу в прямую кишку. Такие сокращения происходят ежедневно 2–3 раза, обычно после еды.

НЕРВЫ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ПАРАСИМПАТИЧЕСКИЕ НЕРВЫ КОНТРОЛИРУЮТ ПОДВИЖНОСТЬ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Межмышечные сплетения энтеральной нервной системы (ЭНС) и внешние парасимпатические нервы (ПС) регулируют подвижность толстой кишки и рефлекс дефекации; блуждающий нерв управляет верхней частью толстой кишкой, а крестцовые нервы – нижней частью толстой кишки, прямой кишкой и задним проходом. Нервная регуляция сегментации и медленной перистальтики в основном подобна той, что имеет место в тонкой кишке (т.е. контролем тонкокишечных сплетений, но под влиянием в плане интенсивности со стороны парасимпатических нервов). Форсированная перистальтика генерируется в основном сплетениями, но черепномозговые и внешние нервы могут отрегулировать интенсивность и частоту перистальтики. Таким образом, факторы, такие как беспокойство и наличие кофе и еды во рту, могут активировать толстую кишку для ускорения испражнения.

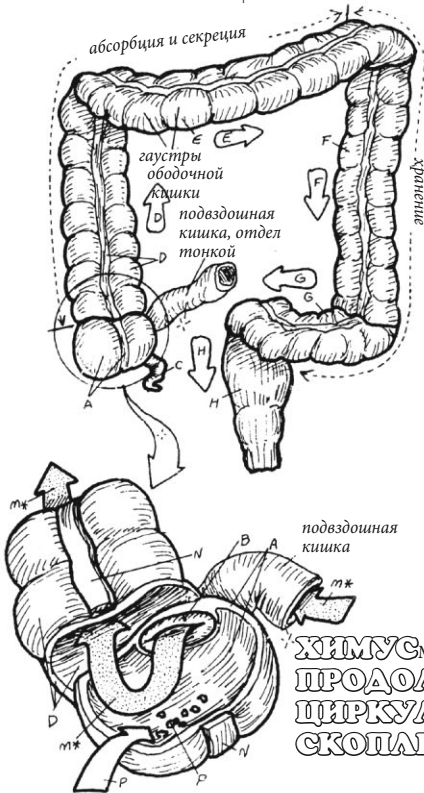
ПЕРЕПОЛНЕНИЕ ПРЯМОЙ КИШКИ ВЫЗЫВАЕТ РЕФЛЕКС ДЕФЕКАЦИИ

Случайная форсированная перистальтика в конечном счете загоняет фекалии в прямую кишку, раздувая этот орган. Ректальное растяжение вызывает рефлекс дефекации, сокращающий сигмовидную ободочную кишку и прямую кишку, чтобы вытеснить кал через задний проход (опорожнение кишечника); одновременно обычно закрытые анальные сфинктеры расслабляются, чтобы разрешить отхождение каловых масс. Непроизвольный рефлекс дефекации, насколько можно судить, происходит у младенцев, у которых не развит произвольный нервный контроль дефекации. У взрослых ректальное растяжение сигнализирует в высшие центры головного мозга, создавая убеждение для испражнения. Внешний анальный сфинктер, поперечнополосатая мышца, произвольно расслабляется, разрешая отхождение фекальных масс. Произвольный контроль над этим сфинктером развивается к концу грудного возраста и в раннем детстве. Другие произвольные механизмы, такие как давление брюшной полости (диафрагма) и дыхательных мышц, также помогают в дефекации. У взрослых рефлекс дефекации может быть подавлен добровольно, то есть, конечно, отложен в разумных пределах.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для кровеносного капилляра (Т) и голубой – для Q, K, L и O должны быть темными.
2. Начните с верхней левой иллюстрации. 3. Раскрасьте увеличенное изображение слепой кишки (чуть ниже верхней иллюстрации). Обратите

внимание на круговой слой мышечной оболочки (O): он относится сразу к трем иллюстрациям двигательной активности.
4. Раскрасьте процессы абсорбции и секреции.
5. Раскрасьте стадии, необходимые для нормального опорожнения кишечника.

ТОЛСТЫЙ КИШЕЧНИК



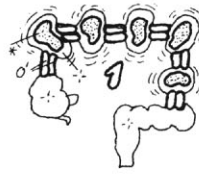
СЛЕПАЯ КИШКА
ИЛЕОЦЕКАЛЬНЫЙ КЛАПАН
АПЕНДИКС
ВОСХОДЯЩАЯ ОБОДОЧНАЯ КИШКА
ПОПЕРЕЧНАЯ ОБОДОЧНАЯ КИШКА
НИСХОДЯЩАЯ ОБОДОЧНАЯ КИШКА
СИГМОВИДНАЯ КИШКА
ПРЯМАЯ КИШКА
ЗАДНЕПРОХОДНОЙ КАНАЛ
АНУС
ВНУТРЕННИЙ СФИНКТЕР
(ГЛАВНЫЕ МЫШЦЫ - НЕПРОИЗВ.)
ВНЕШНИЙ СФИНКТЕР
(СКЕЛЕТНАЯ МЫШЦА - ПРОИЗВ.)

Толстая кишка (толстый кишечник) является трубкой, расположенной между тонкой и прямой кишкой. Он состоит из слепой кишки, восходящей ободочной, поперечной ободочной, нисходящей ободочной и сигмовидной ободочной кишок и функционирует для получения переваренной пищи в виде химуса тонкой кишки, поглощения оставшейся воды и натрия, а также для сохранения твердых отходов для устранения в длительных интервалах. Большая часть поглощения происходит в проксимальной половине, хранение происходит в дистальном отделе толстой кишки.

СЕКМЕНТАЦИЯ

(гаустрация)

МОТОРИКА



ПЕРИСТАЛЬТИКА

ОБЪЕМНЫЕ ДВИЖЕНИЯ

Сегментация (гаустральные сокращения) толстой кишки смешивает и взбалтывает фекалии, чтобы облегчить поглощение воды и натрия. Перистальтические движения транспортируют кал вниз по толстой кишке постепенно, в то время как форсированная перистальтика продвигает большие массы кала из толстой кишки в прямую кишку. Сегментация, перистальтическая и форсированная перистальтика управляются кишечными межмышечными сплетениями энтеральной нервной системы; парасимпатические нервы осуществляют частичный контроль над перистальтикой и форсированной перистальтикой.

ХИМУС

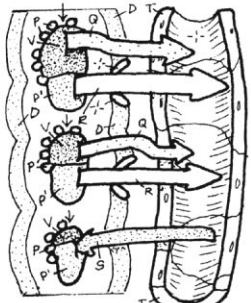
ПРОДОЛЬНАЯ МЫШЦА
ЦИРКУЛЯРНАЯ МЫШЦА
СКОПЛЕНИЕ БАКТЕРИЙ

Илеоцекальный клапан управляет потоком химуса от подвздошной до слепой кишки. Он также предотвращает противоток фекалий в тонкую кишку. Прибытие перистальтической волны подвздошной кишки расслабляет илеоцекальный сфинктер, обеспечивая регулярную поставку химуса в толстую кишку.

ВСАСЫВАНИЕ И СЕКРЕЦИИ

H_2O , Na^+ , K^+
КАПИЛЛЯРЫ

Натрий активно поглощается толстой кишкой, но калий секретируется. Вода следует за натрием обязательным осмосом, вызывая обезвоживание фекалий и уплотняя твердые отходы.



ФЕКАЛИИ

ПИЩЕВОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ
НЕПИЩЕВОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ
 (остатки бактерий)

Бактерии в толстой кишке распространены в дистальных сегментах, переваривая некоторую часть химуса и волокно; это постепенно уменьшает пищевую фракцию в фекалиях и увеличивает фракцию бактериальную (множество бактерий погибает и выносятся с калом).

РЕФЛЕКС ДЕФЕКАЦИИ

БРЮШНЫЕ МЫШЦЫ

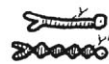


МОТОРИКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Обычно задний проход закрыт из-за тонического сокращения внутренних и внешних сфинктеров. Растяжение прямой кишки калом (1) активирует и местные, внутренние (2), и центральные спинальные (3) рефлексы. Те расслабляют сфинктеры (4) и сокращают толстую кишку и прямую кишку (5). Произвольные сокращения мышц брюшного пресса (6) помогают в дефекации путем оказания давления на толстую кишку и прямую кишку. Глотание еды (7) и растяжение желудка также могут активировать рефлекс дефекации. У младенцев и некоторых взрослых со спинальным шоком рефлекс дефекации является непроизвольным. У детей сколько-нибудь сознательного возраста и нормальных взрослых рефлекс дефекации находится под произвольным контролем (8).

РЕЦЕПТОР РАСТЯЖЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ НЕРВ

РЕФЛЕКС ПРОИЗВОЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ



ДВИГАТЕЛЬНЫЙ НЕРВ РЕФЛЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нарушения и болезни пищеварения – среди наиболее распространенных проблем организма. Некоторые из них, такие как рвота, являются нормальными защитными реакциями на принятие внутрь токсинов или избыточной еды; другие, такие как язвы, возможно, осложняются различными причинами, включая бактериальную инфекцию.

ЯДЫ И ИЗБЫТОЧНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ ВЫЗЫВАЮТ РВОТУ

Рвота является полезной физиологической защитной реакцией. Рвотный рефлекс изгоняет нежелательную еду из желудка путем удаления через пищевод и рот. Рвотный рефлекс инициируется активацией хеморецепторов и рецепторов растяжения в стенке желудка. Чрезмерная пищевая масса расширяет стенку желудка, гиперактивируя рецепторы растяжения, инициирующие рвоту. Яды и токсины микробов инициируют рвоту путем действия на хеморецепторы слизистой оболочки желудка. Эти сенсорные сигналы сообщаются от слизистой оболочки желудка через сенсорные волокна в блуждающем нерве в рвотный центр в продолговатом мозге. Этот центр также отвечает на определенные токсичные вещества в крови.

Активация рвотного центра приводит к комплексу рефлекторных реакций: *голосовая щель* закрывается, чтобы предотвратить попадание рвоты в дыхательные пути; нижний сфинктер пищевода открывается; *мощные сокращения* в том числе и дыхательных мышц брюшной полости происходят, чтобы оказать внешнее давление на желудок; *блуждающий нерв* энергично стимулирует желудок; и, наконец, сильная волна обратной перистальтики движется от привратника к кардиальному отделу. В результате содержимое желудка может быть легко удалено через пищевод и рот, устраняя источник токсичности и дискомфорта.

БАКТЕРИИ – ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ЯЗВ

Язвы являются ранами во внутреннем покрове желудка и тонкой кишки, особенно в двенадцатиперстной кишке. Фактически только 10% язв появляются в желудке (язва желудка), большинство поражают двенадцатиперстную кишку, так как эта части пищеварительного тракта подвергается высокой концентрации кислоты из желудка, но имеет слабую устойчивость против кислоты. Язвы желудка, однако, более опасны, поскольку они влекут за собой кровотечения. Язвы вызываются коррозийными и вредными эффектами кислоты на стенку пищеварительного тракта. Сначала эти язвы являются поверхностными. Если выделение кислоты продолжается неконтролируемо, рана углубляется, достигая сосудистых слоев глубоко в стенке, тогда и происходит кровотечение. Кровотечение может быть усугублено перевариванием еды, увеличивающим подвижность желудка и секрецию кислоты. Это кровотечение, делающее язвы болезненными и опасными, может быть обнаружено наличием кровавых сгустков в кале.

Несколько факторов и условий могут способствовать язвообразованию. Недавно инфекция выстилки желудка, бактерии *Helicobacter pylori*, признана основной причиной язвенных болезней. Эта инфекция, теперь диагностируемая простыми кровавыми тестами или тестами на наличие алкоголя в крови, найдена приблизительно в двух третях случаев язвы в США. Бактерии разрушают защитный барьер желудка против кислоты. Лечение, рекомендуемое в таких случаях, является ингибированием кислоты, например через блокатор гистаминового рецептора (H_2) или через ингибитор протонной помпы, совместно с антибиотиками, чтобы ликвидировать бактериальную инфекцию. Многие не связанные с бактерией случаи язвы могут быть вызваны высоким потреблением нестероидных противовоспалительных препаратов (например, аспирин и ибупрофен) или потреблением алкоголя. Эти вещества проникают через стенку желудка и разрушают относящийся к слизистой оболочке барьер против кислоты. Стресс, как теперь полагают, едва ли имеет большое значение.

Другие причины язв вызывают чрезмерное производство кислоты. Большинство язв двенадцатиперстной кишки появляется из-за избыточной кислоты,

НАРУШЕНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

которая может следовать из увеличенной активности блуждающего нерва или избыточной секреции гастрина. В прошлом ваготомия, хирургическая перерезка ответвлений блуждающего нерва к желудку, считалась способом предотвращения дальнейшего язвообразования. Эта процедура больше не распространена, благодаря отмеченному успеху лечения противогистаминными препаратами, уменьшающими избыточную кислоту. Производящие гастрин опухоли поджелудочной железы также вызывают язвы (синдром Золлингера-Эллисона). Психологический стресс, который когда-то относили к причинам язвенной болезни, теперь считается второстепенным фактором. Однако чрезмерные уровни гормонов кортикостероидов, высвобождаемых при длительном стрессе или при болезни Иценко-Кушинга, действительно могут ослабить устойчивость стенки пищеварительного тракта к кислоте.

ДИАРЕЯ ВЫЗВАНА ИЗБЫТОЧНОЙ МОТОРИКОЙ КИШЕЧНИКА

Диарея характеризуется чрезмерным и частым выбросом водянистого кала. Это часто обусловлено увеличенной моторикой кишечника, обеспечивающей толстую кишку большими количествами водянистого химуса. Неспособность толстой кишки поглотить избыток воды вызывает диарею. Различные факторы могут быть ответственны за увеличенную моторику. Определенные фрукты, такие как чернослив, содержат вещества, естественным образом увеличивающие моторику кишечника. Диарея может также быть вызвана влиянием определенных токсинов на слизистую оболочку кишечника.

Например, токсин холерного вибриона заставляет железы кишечника секретировать большие количества электролитов (натрия, хлорида, бикарбоната) в просвет. Вода выходит в просвет посредством осмоса. Пострадавший от холеры может потерять приблизительно 10 л воды за день, так что летальность от холеры, пока не научились ее лечить, была высока.

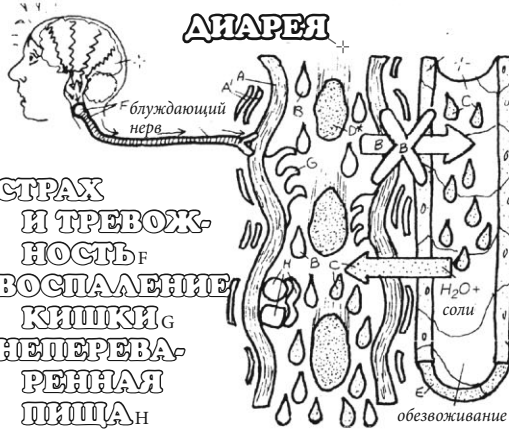
Определенные виды поноса вызываются ферментным дефицитом в тонкой кишке. Например, большая часть взрослого населения всех рас, кроме европеоидной, испытывает недостаток в ферментной лактазе кишечника и не может переварить лактозу, сахар молока и молочных продуктов. Непереваренная лактоза увеличивает осмолярность просвета, уменьшая поглощение воды в тонкой кишке, приводя к увеличенному уровню и объему поставки химуса к толстой кишке, что и приводит к диарее. Диарея может также иметь нервное (психогенное) происхождение. Например, беспокойство увеличивает парасимпатическую активность в отношении нижних отделов кишечника, стимулируя подвижность кишечника, в свою очередь уменьшающую время для поглощения воды, приводя к диарее.

ЗАПОР – ЧАСТОЕ СЛЕДСТВИЕ НЕДОСТАТКА ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН

Сниженная подвижность толстой кишки ответственна за запор, чрезвычайно частое нарушение пищеварения. При этом увеличивается время хранения кала в толстой кишке, что, в свою очередь, увеличивает количество воды, поглощенной из кала. Пересохший кал уменьшается в массе и поэтому менее вероятно продвигается и инициирует испражнение. Причины запора не очень хорошо понятны. *Пищевые привычки* могут быть основной причиной. Увеличенное содержание волокон (лиственные овощи, фрукты) в пище помогает сохранить воду в толстой кишке, увеличивая фекальную массу, в свою очередь, стимулируя подвижность толстой кишки и дефекацию. Обучение некоторых детей ингибировать рефлекс дефекации может стать причиной запора во взрослом возрасте. Средняя частота дефекации у взрослого человека от одного до нескольких раз ежедневно, но у многих есть менее частая потребность в этом. Несмотря на то что легкий и случайный запор не вызывает проблем, продленный запор сопровождается желудочно-кишечным дискомфортом, головными болями, потерей аппетита и даже может вызывать душевные страдания. Геморрой, выпячивания ректальной ткани и вен через задний проход, могут также быть вызваны продолжительным запором и болезненным, чрезмерно твердым, стулом.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для Е и темные цвета – для А и F.

1. Начните с верхнего блока, раздела про диарею.
2. Раскройте материал про изжогу, обращая внимание на то, что символ ферментации (J) тот же, что у непереварившего углевода.
3. Раскройте материал по непереносимости лактозы, а затем – по рвоте.
4. Раскройте язвы желудка.



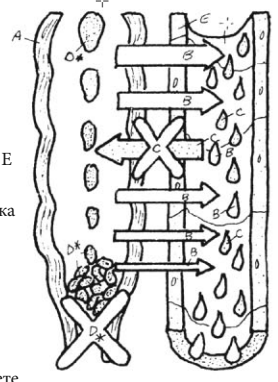
ДИАРЕЯ

СТРАХ И ТРЕВОЖНОСТЬ
ВОСПАЛЕНИЕ КИШКИ
НЕПЕРЕВАРЕННАЯ ПИЩА

ТОЛСТЫЙ КИШЕЧНИК
МОТОРИКА
ВСАСЫВАНИЕ
ВЫВЕДЕНИЕ С ФЕКАЛИИ
КРОВЕНОСНЫЙ КАПИЛЛЯР

Диарея часто вызывается увеличенной моторикой кишечника, в то время как запор – сниженной моторикой. При диарее быстрая поставка химуса к толстой кишке оставляет мало времени для поглощения воды. Дефекация является частой, а кал – водянистым. Беспокоество, поедание определенных продуктов (например, чернослива), а также микробные инфекции могут вызвать диарею. При запоре уменьшенная подвижность толстой кишки вызывает чрезмерное удаление воды из кала, а также задерживающиеся перистальтику и объемные движения. Дефекация является нечастой и может стать болезненной. Пищевые волокна увеличивают фекальную массу и сохраняют воду, вызывая восстановление нормальных испражнений. Отсутствие в диете волокна является основной причиной запора.

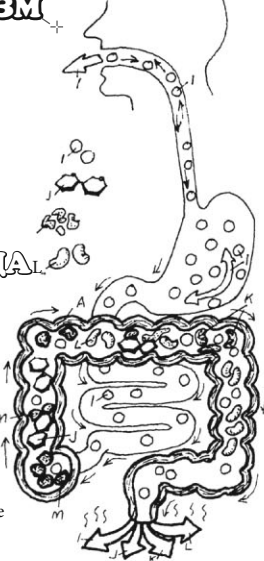
ЗАПОР



ИЗЖОГА И МЕТЕОРИЗМ

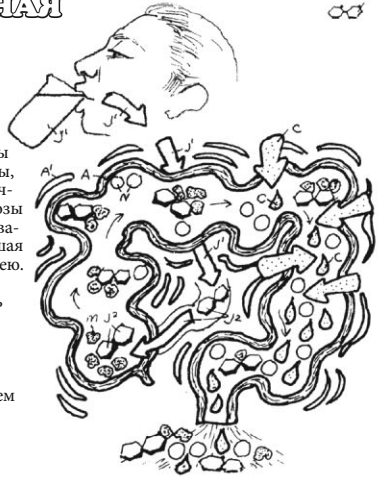
ИСТОЧНИКИ ГАЗОВ В ЖКТ:
ПРОГЛОТЕННЫЙ ВОЗДУХ
ФЕРМЕНТАЦИЯ
ГНИЕНИЕ
ОПРЕДЕЛЕННАЯ ПИЩА
БАКТЕРИИ

Источниками газа в желудочно-кишечном тракте являются воздух, поглощенный при глотании еды (удаляется путем отрыжки), или продукты сбраживания некоторых пищевых веществ кишечными бактериями в слепой и толстой кишке (метан, сероводород), или гниение съеденных продуктов. Кишечные газы (вызывающие вздутия живота) обычно удаляются из заднего прохода, что по-научному называется метеоризмом. Чрезмерное газообразование очень часто является источником боли и дискомфорта.



НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛАКТОЗЫ:
ДИАРЕЯ И МЕТЕОРИЗМ
МОЛОКО
НЕПЕРЕВАРЕННАЯ ЛАКТОЗА
БАКТЕРИИ
ГАЗ

У некоторых людей дефицит пищеварительного фермента лактазы препятствует поглощению лактозы, сахара-дисахарида молока и молочных продуктов. Накопление лактозы в полости тонкой кишки увеличивает осмотическое давление, уменьшая поглощение воды и вызывая диарею. Бактерии толстого кишечника у таких людей могут переваривать лактозу, но это формирует газы и вызывает дискомфорт и метеоризм. Эти люди должны избегать молочных продуктов (однако они могут есть йогурт, потому что в нем содержится лактаза).



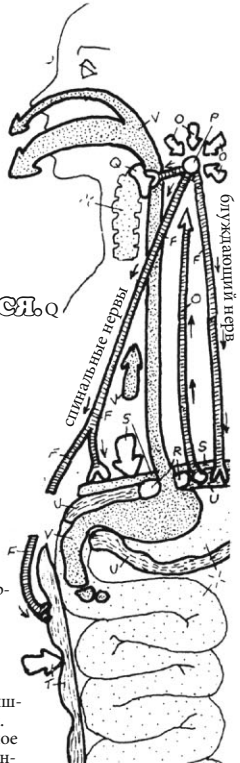
РВОТА
ВКЛАД ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

- Желудочные и кишечные токсины
- Чрезмерное растяжение желудка
- Эмоциональная реакция на стресс
- Сильные головные боли
- Тошнотворные запахи, отвратительный вкус, вид, укачивание в движении

ЦЕНТР РВОТЫ
 (в продолговатом мозгу)

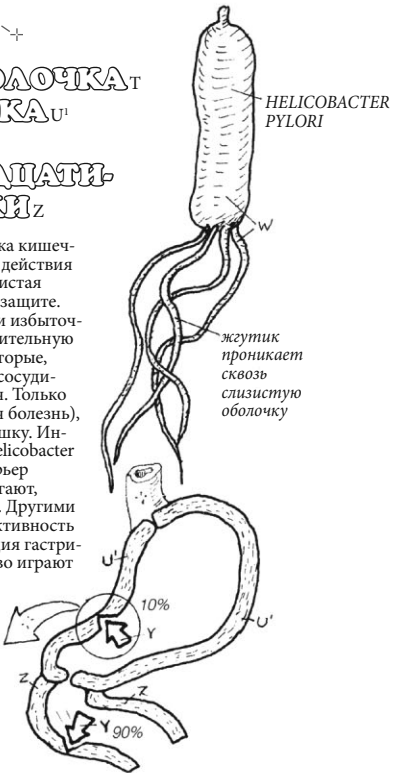
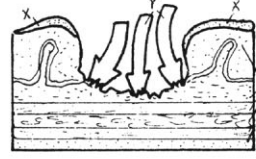
РВОТНЫЕ РЕФЛЕКСЫ:
ГОЛОСОВАЯ ЩЕЛЬ ЗАКРЫВАЕТСЯ
НИЖНИЙ ПИЩЕВОДНЫЙ СФИНКТЕР ОТКРЫВАЕТСЯ
СОКРАЩ. ДИАФРАГМЫ И МЫШЦ ПРЕССА
УСИЛЕННАЯ ПЕРИСТАЛЬТИКА ЖЕЛУДАКА И УВЕЛИЧЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ
ПИЩУ ВЫБРАСЫВАЕТ

Поглощение чрезмерной массы еды или питание испортившейся, содержащей бактериальные токсины, едой раздражает слизистую оболочку желудка, активируя сенсорные волокна, идущие к рвотному центру в продолговатом мозгу. Моторные сигналы от этого центра вызывают рвотный рефлекс. В результате выделяется слюна, голосовая щель закрывается и сокращаются мышцы брюшного пресса, увеличивая давление на желудок. Обратная перистальтика, которой помогает увеличенное внутрибрюшное давление, удаляет еду через расслабленный нижний сфинктер пищевода, пищевод, глотку и рот.



ЯЗВЫ ЖЕЛУДАКА
БАКТЕРИИ
СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА
СТЕНКА ЖЕЛУДАКА
КИСЛОТА
СТЕНКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

В норме желудок и слизистая оболочка кишечника защищены от разрушительного действия желудочного сока. Специальная слизистая оболочка играет важную роль в этой защите. Определенные нарушения стенки или избыточная секреция кислоты имеют разрушительную тенденцию, вызывая раны (язвы), которые, если достаточно глубоки, достигают сосудистых слоев и вызывают кровотечения. Только 10% язв поражают желудок (язвенная болезнь), остальные – двенадцатиперстную кишку. Инфекция стенки желудка бактерией *Helicobacter pylori*, разрушающей антацидный барьер слизистой оболочки, как теперь полагают, является причиной большинства язв. Другими факторами могут быть чрезмерная активность блуждающего нерва или гиперсекреция гастрина из опухоли; а стресс и беспокойство играют второстепенную роль.



Нервная система (НС) ответственна за сенсорные и двигательные функции, за виды инстинктивного и исследовательского поведения, а также за регуляцию работы внутренних органов и систем. Чтобы оценить ее важность, подумайте о проблемах, стоящих перед слепым или глухим, а также о трудностях, с которыми сталкиваются люди с нарушенной в результате повреждения позвоночника или инсульта двигательной функцией.

НЕЙРОНЫ, ГЛИЯ И СИНАПСЫ – ЧАСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

НС состоит из многочисленных специализированных и *легковозбудимых нервных клеток* (нейронов) и синапсов (развороты 19; 20), которые соединяют нейроны друг с другом в одном и том же или в других центрах или с нейронами на периферии. Нейроны и нервные центры оперируют основными принципами *возбуждения и торможения*, определенным типом нейронов и синапсов, соединяющих их (разворот 87). Несмотря на то, что морфология (форма) нейронов может различаться в разных отделах, наиболее важна для определения их функции не форма, а связи нейронов. Разнообразие клеток нейроглии (астроциты, олигодендроциты, микроглия), обнаруживаемых в нервной ткани, не должно казаться странным: они не возбуждаются, как нейроны, но выполняет критически важные функции поддержки, такие как миелинизация, ионное регулирование внеклеточной жидкости и реакция на повреждение. НС в целом может быть разделена на два отдела: *центральную нервную систему (ЦНС) и периферическую нервную систему (ПНС)*.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА (ПНС) СОСТОИТ ИЗ НЕРВОВ, СЕНСОРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И МОТОРНЫХ ЭФФЕКТОРОВ

ПНС состоит из *сенсорных рецепторов* или *сенсорных органов*, специализирующихся на том, чтобы обнаружить изменения во внешней или во внутренней среде и сообщить об этих изменениях центральной нервной системе через *приводящие чувствительные нервы*. Другой частью ПНС являются моторные исполнительные элементы. Они состоят из *произвольных скелетных мышц*, ответственных за движения тела и конечностей, и гладких мышц вместе с *эксзокринными железами*, вызывающих изменения в моторике и секреции в висцеральных органах. *Отводящие двигательные нервы*, простирающиеся от центральной нервной системы до органов исполнительного элемента, также являются частью ПНС. На основе этих различных целей периферическая моторная система разделена на *соматический отдел*, регулирующий произвольные скелетные мышцы, и автономный отдел, имеющий дело с висцеральными исполнительными элементами (железы и гладкая мускулатура). Несмотря на то, что соматическая и автономная системы являются различными с точки зрения моторных выходных нервов и целей, они могут иметь общие периферические рецепторы и нервные центры (развороты 29; 85).

ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА (ЦНС) СОСТОИТ ИЗ ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА

Центральная нервная система (ЦНС) состоит из *головного и спинного мозга*, которые обрабатывают сенсорную информацию и объединяют их с врожденными реакциями и с прошлым опытом, чтобы генерировать адекватные моторные команды. Эффекты центральной нервной системы реализуются *сенсорными, моторными и ассоциативными (интегральными) центрами* в головном и спинном мозгу. Различные области центральной нервной системы посвящены полностью или частично каждой из этих функций. Кроме того, нервные центры организованы по иерархическому принципу; таким образом, сенсорные, моторные и ассоциативные центры могут считаться *низшими или высшими центрами*. Низшие центры находятся в прямом контакте с периферическими структурами через

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

чувствительные и двигательные нервы. Высшим центрам, чтобы общаться с периферическими исполнительными элементами, необходимо пройти низшие центры, и наоборот.

РЕАКЦИЯ ЧЕЛОВЕКА НА ЗВУК ОТРАЖАЕТ ИНТЕГРАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ЦНС

Чтобы понять активность различных сенсорных, моторных, ассоциативных и интегральных процессов центральной нервной системы, рассмотрим реакцию человека на громкий или странный звук. Звуковые волны будут обнаружены звуковыми клетками рецептора уха, преобразующими звуковые волны в нервный импульс, который через приводящий слуховой нерв попадает в низший слуховой центр в стволе головного мозга. В этом пункте сигналы сначала должны быть обработаны, а затем посланы в низшие моторные центры в стволе головного мозга и в спинном мозгу, чтобы активировать и рефлекторно повернуть голову. Одновременно активация автономных центров приводит к увеличению частоты сердечных сокращений и дыхания при подготовке к возможному сопротивлению или бегству.

Одновременно низшие слуховые центры передают сигналы нерва в высшие центры слуха в коре больших полушарий, наивысшем иерархическом мозговом центре, где будут оценены различные качества звука, а результаты сообщены в корковые ассоциативные и интегральные центры. Здесь звук будет исследован относительно других сенсорных стимулов (например, визуального), поступающих одновременно. Если далее следуют какие-то действия, особенно произвольные, такие как бегство с места громкого шума, становится необходимым приспособить команды, идущие к высшим моторным центрам, в свою очередь сигнализирующим низшим моторным центрам, чтобы те активировали адекватные группы мышц. Сигналы от ствола головного мозга также активируют ретикулярную формацию, кору глобально активирующую, увеличивая общий тонус, настороженность и внимательность. Высшие центры могут также улучшить поведенческие и автономные реакции, необходимые для выполнения этих упражнений на моторику.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЦНС ОТРАЖАЕТ ЕЕ ЭВОЛЮЦИЮ

Подразделение центральной нервной системы на высшие и низшие центры отражает ее эволюционное развитие. Самые ранние нервные центры, возможно, напоминали элементарные операции спинного мозга (т.е. прямого контакта между низшими сенсорными и моторными компонентами), и в распоряжении древних животных имелись очень быстрые спинальные рефлексы, такие как отдергивание конечности в ответ на болезненные стимулы; это происходит очень быстро без участия высших центров. Оборонительные рефлексы гарантируют и оптимизируют выживание. Структура спинного мозга и функция в этом отношении остаются в ходе развития довольно однородными.

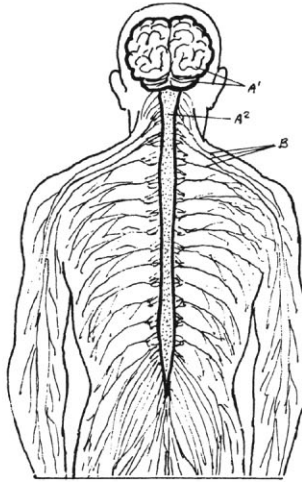
С мозговым развитием новые высшие, сенсорные и моторные, центры, такие как кора головного мозга, появились и позволили контролировать низшие центры, а также появились более новые способности. Действительно, кора головного мозга – место самого высокого и самого тонкого анализа сенсорной и моторной интеграции, изучения и квалифицированных задач, хорошо развита у людей, но не имеется или развивается в элементарную структуру у низших позвоночных. В человеческой коре ассоциативные и интегральные области весьма заметно увеличены, занимая большую часть области коры головного мозга. Это – основа таких адаптивных качеств, как изучение, самоанализ, планирование и речь, а все это свойственно, за редким исключением, только людям. Низшие позвоночные, такие как рыбы и амфибии, более зависимы от рефлексов и инстинктов в своих нервных функциях и реакциях.

ЗАДАНИЯ: Используйте темный цвет для структур А и очень светлый – для Е.

1. Начните с анатомической иллюстрации вверху страницы. Поскольку периферические нервы (В) показаны здесь весьма многочисленными и тонкими, раскрасьте как можно больше линий, изображающих нервы.
2. Раскрасьте организационную диаграмму посреди страницы.

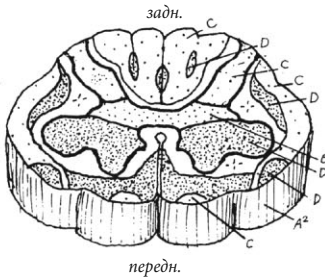
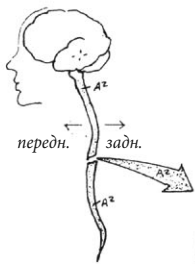
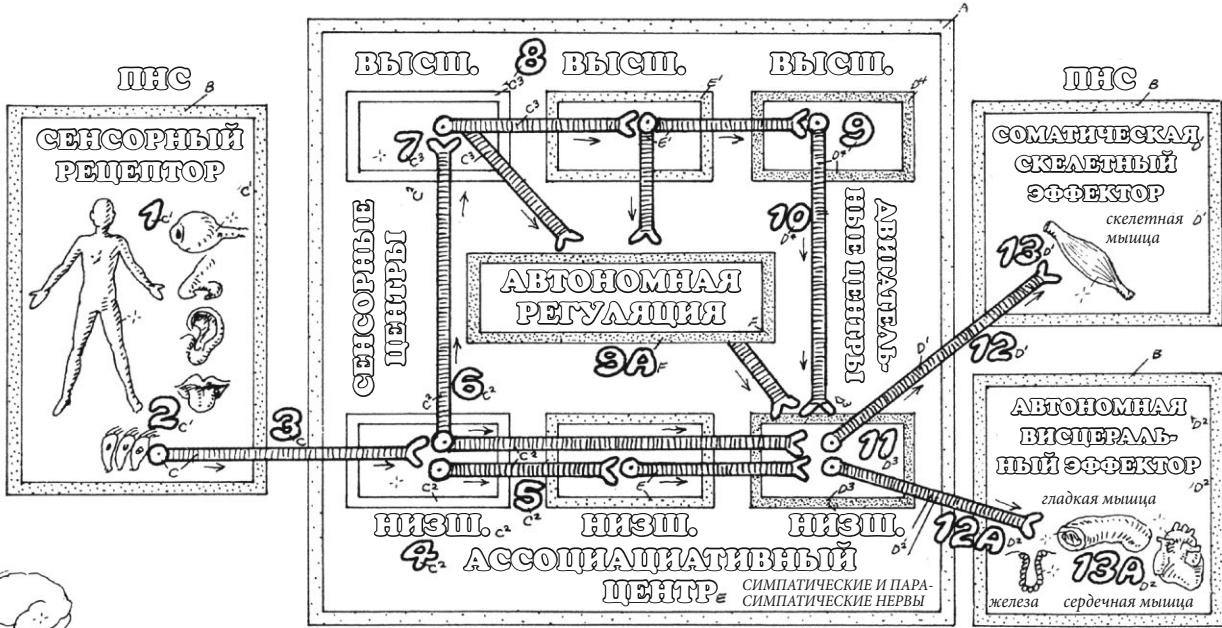
ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА^{А¹} СПИНОГО МОЗГА^{А²}

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НС^В
ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ
АФФЕРЕНТНЫЕ НЕРВЫ^С
ДВИГАТЕЛЬНЫЕ
ЭФФЕРЕНТНЫЕ НЕРВЫ^Д
СОМАТИЧЕСКАЯ
(ПРОИЗВОЛЬНАЯ)^{Д¹}
АВТОНОМНАЯ
(НЕПРОИЗВОЛЬНАЯ)^{Д²}

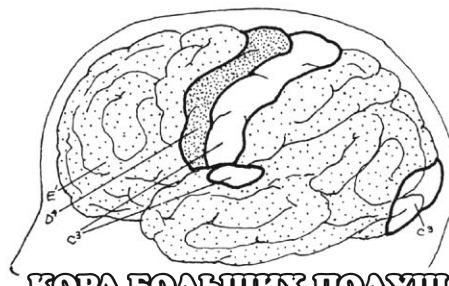


Сенсорные стимулы возбуждают периферические сенсорные рецепторы (1) (органы), вызывая нервные импульсы в чувствительных клетках (2). Эти импульсы передаются вдоль сенсорных (приводящих) нервов (3) в низшие центры (4) из центральной нервной системы (головной и спинной мозг), где сенсорные сигналы первоначально анализируются и объединяются. Если это необходимо, рефлекторные реакции вызываются активацией низших, интегральных (5) и моторных систем. Чтобы иметь дело со сложными стимулами, сенсорные сигналы передаются через центральные сенсорные (восходящие) проводящие пути (6) в высшие сенсорные структуры (7). После анализа и интеграции в пределах высших сенсорных, ассоциативных и интегральных центров (8) адекватные сигналы передаются в высшие моторные центры (9), а затем через центральные моторные (нисходящие) проводящие пути (10) – в низшие моторные центры (11). Заключительные моторные команды отсылаются через низшие моторные нейроны и периферические моторные (отводящие) нервы (12) к периферическим исполнительным элементам – т.е. скелетным мышцам (13) – в соматическую НС, активация которой вызывает движения тела. Центральные команды для висцеральных исполнительных элементов (гладкие мышцы и железы) генерируются в пределах специальных, эволюционно более старых, структур в головном мозгу (лимбическая система, гипоталамус и продолговатый мозг) (9 А) и отсылаются через автономные (симпатические и парасимпатические) нервные волокна (эфферентные) (12 А), чтобы отрегулировать активность кровеносных сосудов, сердца и пищеварительной системы, как и других систем органов (13 А).

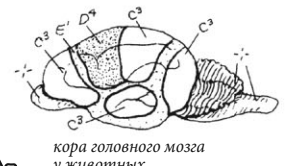
ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА



СПИНОГО МОЗГА^{А²}
(НИСШИЕ ЦЕНТРЫ)



КОРА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА^{А¹}
(ВЫСШИЕ ЦЕНТРЫ)



кора головного мозга
у животных

Сенсорные, моторные и ассоциативные функции выполняются различными частями центральной нервной системы. В спинном мозгу (самая древняя область центральной нервной системы), передние (вентральные) структуры выполняют двигательные функции, в то время как задние (дорсальные) структуры выполняют чувствительные функции. Средняя область спинного мозга имеет функции ассоциации, соединяя сенсорную область с моторной и правую половину – с левой. В коре головного мозга (новейшая область центральной нервной системы) сенсорные функции выполняются областями, расположенными в основном в задней

половине позади центральной борозды, в то время как двигательные функции выполняются передними (лобными) областями. В спинном мозге относительный размер ассоциативных областей довольно маленький по сравнению с таким сенсорных и моторных областей. В коре размер ассоциативных и интегральных областей намного превышает размер сенсорных и моторных областей. Отметьте заметный рост размера ассоциативных / интегральных областей с развитием, избрав важность этих областей в высших функциях нервной системы (изучение, восприятие, язык).

Находящийся в черепе головной мозг состоит из всех частей центральной нервной системы (ЦНС) выше спинного мозга. Головной мозг может быть разделен на две главных части – более низлежащий ствол мозга и более высоко расположенный *передний (большой) мозг*.

СТВОЛ МОЗГА РЕГУЛИРУЕТ ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ И МОЗГОВЫЕ РЕФЛЕКСЫ

Ствол мозга расположен непосредственно выше спинного мозга и под большими полушариями и связан с этими областями проводящими нервными путями. Ствол мозга является наиболее древней частью головного мозга и состоит из продолговатого мозга, моста и среднего мозга. Структура и функция ствола мозга довольно похожи у низших и высших позвоночных, особенно у млекопитающих. Структуры ствола мозга выполняют многие жизненно важные соматические, вегетативные и рефлекторные функции. Центры дыхательных, сердечно-сосудистых и пищеварительных функций находятся в продолговатом мозгу, "нижней" из областей головного мозга. Мост имеет подавляющие центры управления дыханием и взаимодействует с мозжечком.

Среди других организованных областей – ретикулярная формация, вовлеченная в регуляцию сна, бодрствования и внимания, а также в контроль уровня возбуждения в вышележащих структурах переднего мозга (разворот 106). Соматические моторные центры (ядра) в среднем мозгу вовлечены в регуляцию ходьбы и позы, а также двигательных рефлексов головы и глаз (разворот 97). Мозжечок, большая моторная структура, вовлеченная в координацию движений, помещается позади ствола мозга (разворот 97).

Младенцы-анэнцефалы. У новорожденных ствол мозга работает уже практически на полную мощность, чего не скажешь о вышележащих областях переднего мозга. Роль ствола мозга в поведении и функционировании организма может быть показана путем наблюдения моторных и поведенческих способностей *младенцев-анэнцефалов* (по-гречески это слово в прямом смысле обозначает "безмозглый"), родившихся без переднего мозга. Такие младенцы обычно долго не живут, но пока длится их короткая жизнь, они по поведению не столь сильно отличаются от нормальных грудных детей. Они могут найти сосок и сосать молоко, улыбаются, хмурятся, плачут, и гуляют, и двигают головой и конечностями точь-в-точь как нормальные младенцы.

ПЕРЕДНИЙ МОЗГ РЕГУЛИРУЕТ ВЫСШИЕ ФУНКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Передний мозг человека состоит из двух иерархически организованных областей, ниже расположенного *промежуточного мозга* и лежащего выше *конечного мозга*.

Гипоталамус и таламус. Промежуточный мозг состоит из *гипоталамуса* и *таламуса*. Гипоталамус содержит многочисленные центры (ядра, области) для регуляции внутренней среды (гомеостаза), включая терморегуляцию, уровень сахара крови, голод и насыщение, а также половое поведение. Он управляет циркадными ритмами биологических часов и регулирует действия эндокринной системы. *Таламус* является сложной сенсорно-моторной ретрансляционной станцией, вовлеченной в интеграцию сенсорных сигналов и передачу их в *кору головного мозга*. Таламус также участвует в регуляции моторики и коркового возбуждения и внимания.

Большие полушария головного мозга и кора. Расположенные выше диэнцефальных структур гипоталамуса и таламуса, полушария являются конечным мозгом. Это образование состоит из двух почти симметричных *полушарий головного мозга*. Они включают *кору головного мозга*, базальные

СТРУКТУРА И ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ганглии и лимбическую систему. Эти два полушария связаны крупной связкой волокон, называемой *мозолистым телом*. Кора головного мозга является сетью высокоорганизованных нейронов (серое вещество) слоем приблизительно в 5 мм толщиной, что покрывает поверхность полушарий (кортекс = кора). Нейроны коры организованы горизонтально в шесть слоев и вертикально в функционально различные "колонки" (развороты 93; 100).

Большая площадь поверхности коры и необходимость размещения этого слоя в черепе производит гребни и скручивания, легко заметные на внешней мозговой поверхности (традиционно различают борозды и извилины). Кора и связанная большая масса нервных волокон (белое вещество) составляют значительную долю массы больших полушарий. У людей кора головного мозга чрезвычайно хорошо развита и в размере, и в организации нейронов, позволяя ей быть средоточием высшего и наиболее сложного анализа и интеграции сенсорной и моторной информации (разворот 111).

Корковые доли. Каждое полушарие (особенно его кора) разделено на четыре внешне заметных главных доли и большую, внешне скрытую область, "островок". *Лобная доля* простирается от переднего конца полушария назад к центральной борозде (роландовой). Задние области лобной доли специализированы на двигательных функциях (разворот 96), а передние области вовлечены в изучение, планирование, речь и некоторые другие психические функции (разворот 111). Затылочная доля, расположенная позади полушария, выполняет в основном визуальные функции (разворот 100). Теменная доля состоит из дорсальных (главных) и боковых областей между лобными и затылочными долями и специализирована на соматических сенсорных функциях (например, осязании), и связана с ассоциацией и интеграцией (разворот 93). Определенные области в теменной доле также очень важны в познавательных и интеллектуальных процессах. Височная доля включает центры слуха и связанные ассоциативные области, включая некоторые центры речи. Другие области височной доли важны в формировании памяти (разворот 109). Передние и базальные области височной доли включаются в чувство обоняния и в функции, связанные с лимбической системой. Пятая крупнейшая область коры головного мозга, "центральная доля большого мозга", не видима внешне и находится в толще тканей, глубоко к Sylvian борозде.

Базальные ганглии и лимбическая система. В переднем мозге также находятся базальные ганглии, комплекс в основном моторных структур. У более просто организованных животных базальные ганглии являются единственными высшими моторными структурами. У людей структуры базальных ганглиев работают в сочетании с моторными областями коры и мозжечка, чтобы планировать и координировать грубые произвольные движения (разворот 97). Другой системой переднего мозга является *лимбическая система*, или "сводчатая извилина". Структуры лимбической системы – гиппокамп, миндалина, поясная извилина и перегородка – работают вместе с гипоталамусом, чтобы тонко управлять проявлениями инстинктивного поведения, эмоциями и побуждениями. Кроме того, гиппокамп и миндалина, как оказалось, участвуют в реализации важных познавательных функций, в основном в обработке памяти. Размеры и организация лимбической системы значительно не изменяются в течение филогенеза млекопитающих, указывая на связь этой системы с основными инстинктивными типами поведения, распространенными у всех видов млекопитающих (развороты 97; 108).

Несмотря на то, что моторные, сенсорные, познавательные и поведенческие функции довольно четко локализируются в различных мозговых областях, эти области тесно связаны волокнами проводящих путей, и мозг работает весь, в целом. Это верно для "общих функций" мозга, таких как обучение, память и сознание.

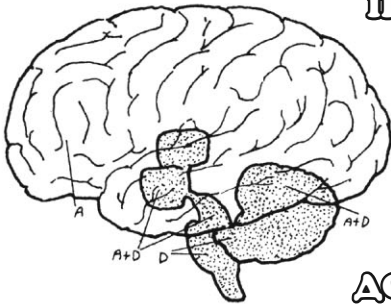
ЗАДАНИЯ: Сделайте темными В, С, Е, F и G.

1. Начните в верхнем правом углу, где раскрасьте кору больших полушарий головного мозга (А) и список наименований, но не раскрашивайте структуры, соответствующие этим наименованиям. Затем начните

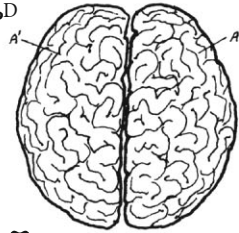
раскрашивать материал в верхнем левом углу и проложите путь вниз, к лимбической системе и через базальные ганглии.

2. Работайте сразу с двумя нижними иллюстрациями. Вертикальная ломаная линия на срединно-сагиттальном разрезе демонстрирует положение поперечного разреза.

ПЕРЕДНИЙ МОЗГ И СТВОЛ МОЗГА

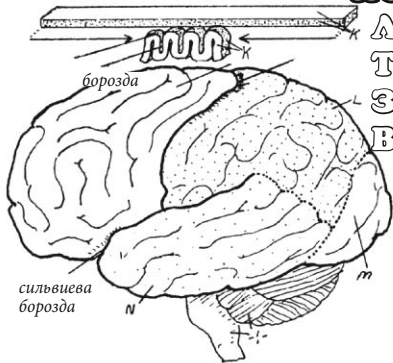


Головной мозг может быть разделен на передний мозг (большой мозг), выполняющий высшие нервные функции (восприятие, произвольная регуляция моторики, эмоции, обучение и язык), и ствол мозга, регулирующий внутренние физиологические функции и непроизвольные рефлексы, а также служащий ретрансляционной станцией для сигнальной передачи в передний мозг и из него.



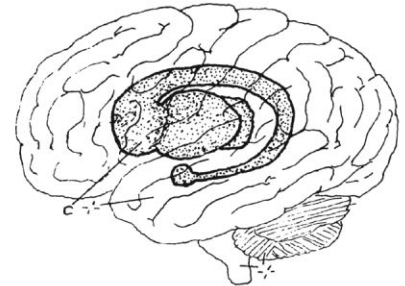
ДОЛИ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

ЛОБНАЯ
ТЕМЕННАЯ
ЗАТЫЛОЧНАЯ
ВИСОЧНАЯ



ГОЛОВНОЙ МОЗГ

ПЕРЕДНИЙ МОЗГ^A
КОРА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ^{A'}
ЛИМБИЧЕСКАЯ СИСТЕМА^B
БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ^C
СТВОЛ ГОЛОВНОГО МОЗГА^A
ТАЛАМУС^E
ГИПОТАЛАМУС^F
СРЕДНИЙ МОЗГ^G
ВАРОЛИЕВ МОСТ^H
ПРОДОЛГОВАТЫЙ МОЗГ^I
МОЗЖЕЧОК^J



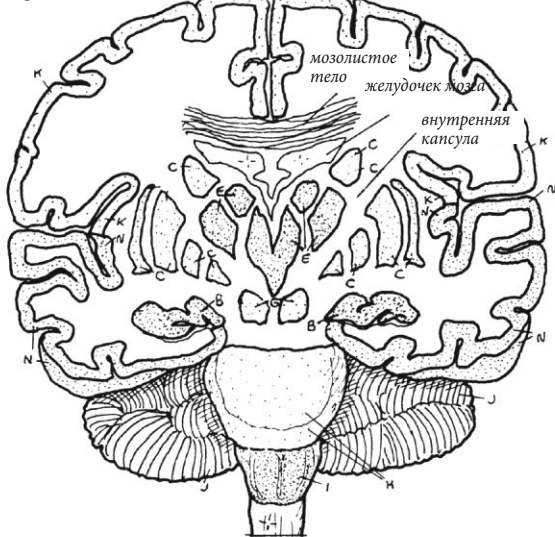
Передний мозг состоит из двух полушарий, каждое разделено на четыре главных доли – лобную, теменную, затылочную и височную, а также островковая область (центральная доля большого мозга). Доли покрыты корой, широким, тонким (3–5 миллиметров) плащом серого вещества, экстенсивно свернутого, чтобы поместиться в череп (следовательно, образуются борозды и извилины). Затылочная доля выполняет высшие визуальные функции; височные доли предоставляют помещению слуховому и языковому познанию, т.е. соответствующим областям; теменные доли выполняют соматические сенсорные и ассоциативные функции; лобные доли содержат высшие моторные области и те, что планируют и формируют еще более сложное поведение. Глубоко в пределах долей – белое вещество (волокна), лимбическая система и структура базальных ганглиев переднего мозга.

БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ

Структуры базальных ганглиев являются высшими моторными центрами, функционирующими координировано с двигательной областью коры головного мозга. Поражения базальных ганглиев производят выраженные двигательные нарушения (например, болезнь Паркинсона). У птиц и низших позвоночных, истинная кора (кора больших полушарий) которых не развита, базальные ганглии являются высшими центрами регуляции моторики.

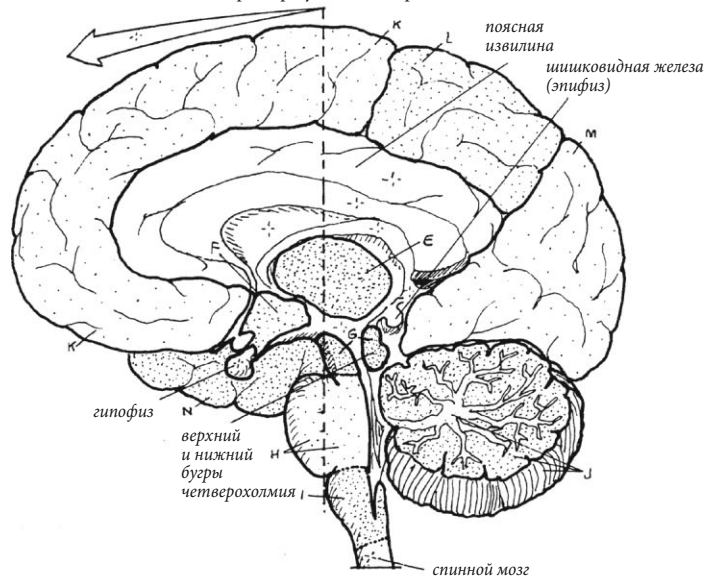
ЛИМБИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Лимбическая система переднего мозга регулирует и объединяет выражение эмоций, чувств и побуждений. У более просто организованных животных лимбическая система тесно связана с обонятельным чувством. У более высокоразвитых животных она тесно связана с корой лобных долей и базальных ганглиев. Некоторые лимбические структуры (гипокамп и миндалина) также вовлечены в формирование памяти.



ФРОНТАЛЬНЫЙ СРЕЗ

Чтобы рассмотреть внутренние структуры головного мозга, могут использоваться либо коронарный (фронтальный) срез, либо сагиттальный. Показан коронарный срез (левая диаграмма), изображающий соотношение между корой и основным белым веществом и нервными центрами



СРЕДИННО-САГИТАЛЬНЫЙ СРЕЗ

(базальные ганглии, таламус). Отметьте мозолистое тело, соединяющее два полушария. Сагиттальный срез проходит вдоль средней плоскости, обнажая скрытые срединные корковые структуры, а также многие структуры ствола мозга.

Спинальный мозг (СМ) является одной из двух главных частей центральной нервной системы (ЦНС). СМ представляет собой трубку нервной ткани приблизительно 40–45 см длиной, простирающуюся от шеи до поясницы во внутреннем канале позвоночного столба. Практически все произвольные скелетные мышцы шеи, туловища и конечностей получают двигательную иннервацию от СМ. Вся симпатическая и пояснично-крестцовая часть парасимпатической системы, а именно двигательные нервы к коже и висцеральным органам, также берут начало в СМ. Все сенсорные сигналы от периферических рецепторов кожи, мышц и суставов в туловище и конечностях поступают через СМ.

СПИННОЙ МОЗГ ОПОСРЕДУЕТ РЕФЛЕКСЫ И ВЫПОЛНЯЕТ ПРОВОДЯЩУЮ ФУНКЦИЮ

Спинальный мозг выполняет две основные функции. Во-первых, он может действовать как нервный центр, объединяя поступающие сенсорные сигналы и задействуя моторику непосредственно, без какого-либо вмешательства головного мозга. Эта функция проявляется в оперировании спинальными рефлексам, которые чрезвычайно важны в защите от вредных стимулов и в поддержании позы и тонуса скелетных мышц. Во-вторых, СМ является промежуточным нервным центром (станцией) на пути между периферией и головным мозгом. Все произвольные и непроизвольные моторные команды головного мозга мускулатуре тела должны сначала быть отправлены в спинальные моторные центры, обрабатывающие эти сигналы адекватно ситуации прежде, чем передать их к мышцам. Точно так же сенсорные сигналы от периферических рецепторов до черномозговых центров сначала должны быть сообщены в сенсорные центры СМ, где они будут частично обработаны и объединены перед поставкой в черномозговые сенсорные центры. Важные и крупные проводящие пути волокон СМ задействованы в такой двусторонней связи между головным и спинным мозгом. Разрыв СМ приводит к параличу, неспособности выполнять произвольные движения и отсутствию ощущений в нижележащих частях периферии, даже при том, что головной мозг не пострадал.

СЕРОЕ ВЕЩЕСТВО СМ СО ВСЕХ СТОРОН ОКРУЖЕНО БЕЛЫМ ВЕЩЕСТВОМ

Структурная организация СМ может лучше всего быть изучена при рассмотрении поперечного разреза *спинномозгового канала*. По всей длине СМ внешний слой *белого вещества* однородно окружает внутреннее ядро *серого вещества*; правая и левая половины СМ симметричны. Соотношение серого и белого веществ, однако, варьируется между сегментами спинного мозга; серого намного больше в сегментах, связанных с верхними конечностями. Белое вещество состоит главным образом из нервных волокон (миелинизированных аксонов), сгруппированных в пучки. Клеточные тела этих волокон находятся в мозгу (*нисходящие волокна*) или в спинном мозге (*восходящие волокна*). Серое вещество состоит из нейронов (их тел), вместе с дендритами и многочисленными синапсами между нейронами.

Серое вещество СМ формой напоминает букву Н (а еще больше – бабочку, крылья которой называют "рогами") и разделяется на три функциональные зоны: *дорсальные* (задние) *рога* являются сенсорными по своей функции, *вентральные* (передние) *рога* являются моторными, а средняя зона выполняет, частично, функции ассоциации между сенсорными и моторными зонами. Эти зоны серого вещества составляют ассоциативные и интегральные зоны СМ.

ОРГАНИЗАЦИЯ СПИННОГО МОЗГА

МОТОРНЫЕ, ВЕГЕТАТИВНЫЕ И ВСТАВОЧНЫЕ НЕЙРОНЫ СОСТАВЛЯЮТ СЕРОЕ ВЕЩЕСТВО СМ

Серое вещество СМ состоит из больших и маленьких нейронов. Большие нейроны делятся на мотонейроны и сенсорные нейроны. *Мотонейроны*, расположенные в передних рогах, являются нейронами, посылающими свои моторные волокна в произвольные скелетные мышцы через вентральные (моторные) корешки. Мотонейроны объединены в группы, каждая из которых управляет своей мышцей. В грудных, поясничных и крестцовых сегментах СМ отдельные группы нейронов – *вегетативные мотонейроны* – иннервируют автономные ганглии и висцеральные органы (разворот 85).

Сенсорная роль дорсальных корешков и дорсальных рогов. Периферическая сенсорная входная информация для спинного мозга прибывает в дорсальные рога через задние корешки *первичных сенсорных нейронов*. Тела этих нейронов расположены вне серого вещества СМ в *сенсорных ганглиях* (*ганглиях заднего корешка*). Эти первичные чувствительные клетки имеют раздваивающийся аксон: периферическое отделение приносит сенсорные сообщения из таких источников, как кожа и суставы; центральное отделение движется через корешок чувствительного нерва, чтобы войти в дорсальный рог и синапс с сенсорными клетками реле и вставочными нейронами СМ. Расположенные в дорсальных рогах, большие сенсорные клетки-реле дают начало волокнам, переходящим на противоположную сторону и поднимающимся в белое вещество СМ, чтобы сообщить поступающие периферические сенсорные сигналы в высшие мозговые центры.

Моторные функции вентральных рогов. Часть сенсорных волокон заднего корешка продолжается непрерывно, чтобы войти в вентральный рог той же стороны, где и расположен синапс непосредственно с *мотонейронами*. Другие сенсорные волокна связываются с маленькими интернейронами (вставочными нейронами), образующими возбуждающие и тормозные связи между сенсорными нейронами и мотонейронами в вентральных рогах той же или противоположной стороны. Эти местные связи обеспечивают реализацию сложных спинальных рефлексов (разворот 95). Мотонейроны получают входы не только от сенсорных и вставочных нейронов, но и от нейронов высших мозговых центров (разворот 96). Спинальные мотонейроны называют "общим конечным путем", потому что связь между различными мозговыми нейронами и произвольными скелетными мышцами происходит исключительно через эти нейроны.

НИСХОДЯЩИЕ ПУТИ СМ ЯВЛЯЮТСЯ МОТОРНЫМИ, А ВОСХОДЯЩИЕ – СЕНСОРНЫМИ.

Белое вещество СМ разделяется на пучки (колонки, *funiculi*), каждый содержит десятки тысяч нервных волокон (аксонов), проходящих между СМ и головным мозгом. Эти пучки волокон формируют *восходящие* и *нисходящие проводящие пути* СМ. Восходящие проводящие пути являются сенсорными, передающими периферические сообщения в головной мозг; нисходящие проводящие пути являются моторными, приносящими команды от головного мозга в спинной для дальнейшей передачи в мышцы. Волокна моторных и сенсорных проводящих путей являются отдельными в различных пучках на основе разной функции. Например, тончайшее прикосновение, давление и сигналы проприоцепторного восприятия поднимаются в проводящих путях *дорсальной колонки*, в то время как болевые и температурные сигналы поднимаются в проводящих волокнах *латерального спиноталамического пути*. Произвольные моторные сигналы спускаются в *дорсолатеральные проводящие пути*, а непроизвольные моторные сигналы спускаются в *вентральные пути*.

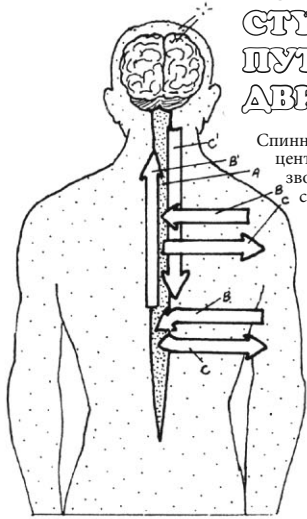
ЗАДАНИЯ: F должно быть темным.

- Начните в верхнем левом углу.
- Раскрасьте организацию спинного мозга. Пусть серое вещество (D) и будет серым, а белое (E) – белым, т.е. незакрашенным.

- Раскрасьте организацию серого вещества, представленного левой половиной спинного мозга, показанного ниже. Только границы трех зон серого вещества закрашиваются серым. На правой стороне иллюстрации раскрасьте различные пути в белом веществе. В этой половине все серое вещество окрашивается серым.

ФУНКЦИИ СПИННОГО МОЗГА

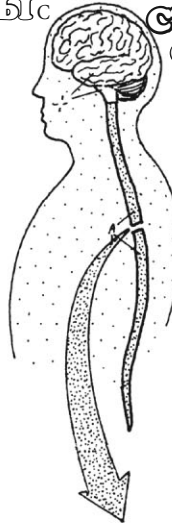
СТУСЛУСТ СИГНАЛЫ В ПУТИ В И ИЗ ГОЛОВНОГО МОЗГА:
АВТИГАТЕЛЬНЫЕ СИГНАЛЫ С



Спинальный мозг (СМ) является главной структурой центральной нервной системы, заключенной в позвоночный столб от шеи до поясницы. Он получает сенсорные сообщения от всех частей тела (кроме головы) и посылает моторные волокна в произвольно сокращающиеся мышцы для движений конечностей, туловища и шеи, а также к произвольным мышцам и железам внутренних органов. Через множество сенсорных и моторных волокон СМ обеспечивает связи между телом и головным мозгом. СМ также действует как независимый интегральный центр произвольных (спинальных) рефлексов.

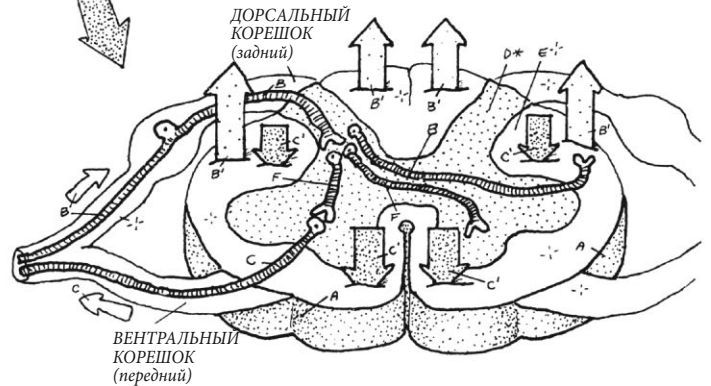
СТРОЕНИЕ СПИННОГО МОЗГА

СЕРОЕ ВЕЩЕСТВО D*
БЕЛОЕ ВЕЩЕСТВО E
ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ НЕЙРОН B
ВСТАВОЧНЫЙ НЕЙРОН (АССОЦИАЦИЯ) F
МОТОНЕЙРОН C
ВОСХОДЯЩИЙ ПУТЬ (НЕРВ - СЕНСОРНЫЙ НЕРВ) B*
НИСХОДЯЩИЙ ПУТЬ (ВЕРХНИЙ МОТОРНЫЙ НЕРВ) C*



СТРОЕНИЕ СЕРОГО ВЕЩЕСТВА D*

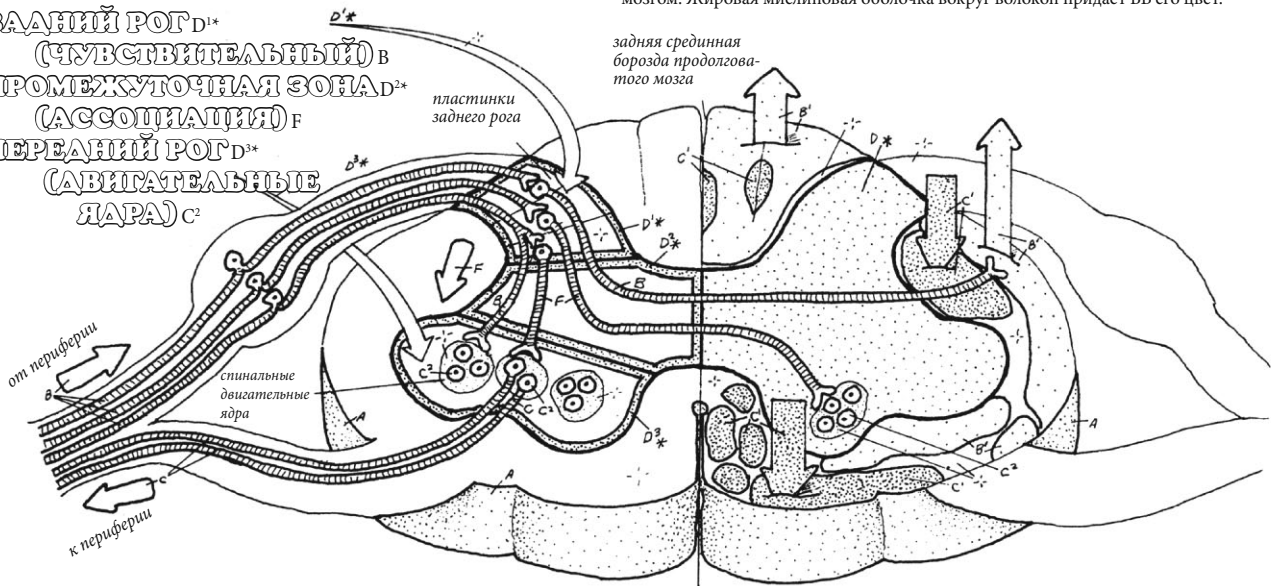
Серое вещество (СВ) СМ организовано в дорсальные (задние) и вентральные (передние) рога (ДР, ВР). Средняя зона включается в функции связи между ДР и ВР одноименных и противоположных сторон. ДР получает сенсорные сигналы, прибывающие через задние корешки. Сенсорные афферентные волокна передают различные данные (о боли, прикосновении и пр.), путешествуя в отдельном нерве и заканчиваясь в различных пластинках ДР. ДР анализирует, объединяет и передает эти сигналы к вставочным нейронам и мотонейронам в СМ или к нейронам-реле, идущим в головной мозг. ВР содержит тела спинальных мотонейронов, волокна которых покидают СМ через вентральные (моторные) корешки, иннервируя произвольно сокращающиеся мышцы. В пределах каждого ВР мотонейроны сгруппированы в дискретные ядра, каждое из которых связано с отдельной мышцей. Средняя зона ассоциации содержит тормозные и возбуждающие вставочные нейроны, короткие аксоны которых формируют определенные связи между сенсорными и моторными элементами ДР и ВР одноименного и противоположных сегментов. Эти связи лежат в основе интеграции и спинальных рефлексов.



СМ имеет основную и однородную структуру по всей своей длине. Он устроен так: внутреннюю массу образует серое вещество (СВ), оно окружено с внешней стороны белым веществом (БВ). В поперечном разрезе СМ СВ формой напоминает букву Н или бабочку. СВ состоит из тел нейронов, их дендритов, коротких аксонов и синапсов, что делает его местом нервного (синаптического) анализа, интеграции и передачи. СВ связано с задними и передними корешками, через которые СМ общается с периферией. БВ состоит из восходящих (сенсорных) и нисходящих (моторных) волокон (проводящих путей), соединяющих СМ с головным мозгом. Жировая миелиновая оболочка вокруг волокон придает БВ его цвет.

ЗАДНИЙ РОГ D*

(ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ) В
ПРОМЕЖУТОЧНАЯ ЗОНА D*
(АССОЦИАЦИЯ) F
ПЕРЕДНИЙ РОГ D*
(АВТИГАТЕЛЬНЫЕ ЯДРА) C



БВ СМ разделено на связки (колонки, тракты) нисходящих и восходящих волокон (аксоны больших нейронов). Восходящие волокна обычно являются сенсорными, а нисходящие волокна - моторными. Некоторые нисходящие волокна регулируют сенсорную входящую информацию. Главные восходящие сенсорные проводящие пути соединяют СМ с продолговатым мозгом, ретикулярной формацией ствола мозга и таламусом. Главные нисходящие тракты соединяют произвольные моторные области переднего мозга, а также произвольные моторные центры среднего мозга с моторными центрами СМ (вентральными рогами).

СТРОЕНИЕ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА E

Периферическая нервная система была описана на развороте 82. Здесь мы сосредоточимся на периферических нервах, которые передают сигналы между центральной и периферической нервной системой и могут быть связаны с головным мозгом (*черепными нервами*) или со спинным (*спинальными нервами*). Периферические нервы могут быть сенсорными, или моторными, или смешанными; многие из них содержат *автономные волокна*.

ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫЕ И СПИННОМОЗГОВЫЕ НЕРВЫ

Черепные нервы связаны с головным мозгом и выполняют разнообразные функции – 12 пар черепных нервов обозначены названиями или римскими цифрами и выходят из различных черепно-мозговых мест. Резюме их функций представлено здесь:

№	Название нерва	Тип	Особенности
I	Обонятельный	Чувствительный	Афферентный к обонятельной луковице.
II	Зрительный	Чувствительный	Афферентный зрительный от глаза.
III	Глазодвигательный	Соматически двигательный парасимпатический	Движения глаз (вверх, вниз, к центру). Аккомодация хрусталиков, сужение зрачков.
IV	Блоковый	Двигательный чувствительный	Движения глаз (вниз и вбок). Афферентный от мышечных рецепторов.
V	Тройничный	Чувствительный двигательный	Лицо, зубы, слизистый эпителий носа и рта. Пережевывание (жевание).
VI	Отводящий	Двигательный	Движения глаз (вбок).
VII	Лицевой	Чувствительный двигательный парасимпатический	Давление, проприорецепторная информация от лица; вкусовые сигналы от передних 2/3 языка. Мимика. Стимулирует отделение слюны и слез.
VIII	Преддверно-улитковый	Чувствительный	Слух и равновесие.
IX	Языко-глоточный	Двигательный чувствительный парасимпатический	Глотательные мышцы глотки. Вкус с задней 1/3 языка; рецепторы кровяного давления. Стимуляция слюнных желез.
X	Блуждающий	Парасимпатический двигательный висцеральный чувствительный	Мягкое небо, глотка, сердце и органы пищеварения. Сенсорная информация из наружного слухового прохода, диафрагмы, органов брюшной и грудной полости.
XI	Добавочный	Двигательный	Мышцы неба, глотки, гортани и некоторых отделов шеи и плеч.
XII	Подъязычный	Двигательный	Движения языка.

Спинальные нервы смешанные, каждый связан со своим позвонком.

Существует 31 пара *спинномозговых нервов*, каждая сформирована волокнами, выходящими из *задних корешков (сенсорные волокна)* и *передних корешков (моторные и автономные волокна)* спинного мозга. В соответствии с позвонками, спинальные пары нервов разделяются на 8 шейных, 12 грудных, 5 поясничных (поясница, самый верх крестца), и 5 крестцовых (практически весь крестец). Существует также один копчиковый нерв. Шейные нервы иннервируют целевые органы в шее, плечах и руках; грудные нервы – туловище; поясничные нервы – ноги; крестцово-копчиковые нервы – половые органы, таз и область паха. Самый большой спинальный нерв, седалищный, является фактически двумя нервами в одном и приходит в ногу и моторными, и сенсорными волокнами. Некоторые спинномозговые нервы на пути к своим целевым органам формируют нервные сплетения: шейное сплетение (1–5); плечевое (5–1) и пояснично-крестцовое (12–4 и 4–4).

Дерматомы и миотомы иннервированы соответствующими спинальными нервами. Осторожное рассечение нерва и экспертиза пациентов с неврологическими дефектами показали, что каждая точка поверхности кожи иннервирована определенным чувствительным нервом с некоторым наложением зон. Это лучше всего может быть показано на туловище, где организованным образом верхняя половина контролируется грудными нервами 2–6, в то время как нижняя половина – 7–12. Эти *карты дерматом* не являются столь же высокоорганизованными в области рук и ног из-за изменений в конфигурации тела и переворачивания во время эмбрионального развития. У эмбриона тело сегментировано в несколько сомитов, каждый получает свой нерв от смежного сегмента спинного мозга. Дерматом является частью сомита, становящейся-

ЗАДАНИЯ: С и Е раскрашивайте темным.

1. Начните с периферических нервов. Отметьте 12 черепных нервов, содержащих различные сенсорные, моторные и парасимпатические (автономные) нервы. Спинальные нервы, как показано на увеличенном разрезе нерва, несут все три функции. Раскрасьте все периферические нервы.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

ся кожей. Точно так же существуют миотомы для мышц. Организованное соответствие дерматомов человека с ответвлениями спинального нерва лучше всего может быть показано в положении "на четвереньках". Дерматомы головы снабжаются подобным образом черепными нервами.

АВТОНОМНЫЕ НЕРВЫ И ГАНГЛИИ

Автономная нервная система (АНС), и целевые органы, и функциональные эффекты пучков вегетативных нервных волокон были описаны на развороте 29 и на разворотах, посвященных тому, как определенными системами и органами управляет АНС. Автономная регуляция осуществляется двумя типами нервов: *симпатическими* и *парасимпатическими*. Автономные двигательные нервы регулируют подвижность и секрецию в коже, кровеносных сосудах и висцеральных органах путем стимуляции гладких мышц и экзокринных желез. Этот разворот показывает анатомическую организацию, проводящие пути и центральный контроль пучков вегетативных нервных волокон.

Симпатическая моторная информация поступает по торакальным и люмбарным спинномозговым нервам. Симпатическая нервная система иннервирует многие висцеральные (сердце, пищеварительные органы) и периферические (железы кожи, кровеносные сосуды и артериолы скелетной мышцы) мишени. Мишени в голове (например, радужки глаз) получают симпатическую иннервацию спинномозговыми нервами. Симпатические нервы в стволах спинномозговых нервов обычно не миелинизируются, это *постганглионарные волокна* – их клеточные тела находятся в *симпатической цепочке ганглиев*, расположенных с обеих сторон позвоночного столба. Постганглионарные симпатические нейроны соединены с более короткими миелинизированными *преганглионарными симпатическими нейронами*, расположенными в рогах спинного мозга с их аксонами, заканчивающимися в цепочке ганглиев.

Нейроны симпатической цепочки связаны вставочными нейронами, помогающими в генерализованной регуляции посредством симпатической НС. Другие симпатические ганглии найдены во внутренних органах, относительно внутренних нервов, они иннервируют такие мишени, как желудок и мозговое вещество надпочечников. В соответствии с неизбирательной и диффузной функцией симпатической НС, симпатические волокна иннервируют практически каждый висцеральный и периферический орган, особенно кровеносные сосуды, таким образом управляя кровотоком в этих органах.

Парасимпатические нервы выходят из ствола мозга и крестца.

Парасимпатические нервы связаны с четырьмя черепными нервами: III, VII, IX, X, а также с крестцовыми спинномозговыми нервами. Крупным парасимпатическим нервом является блуждающий нерв (X черепной), "странствующий", как мало какой другой, потому что он иннервирует много висцеральных органов, включая легкие, сердце и пищеварительный тракт. Парасимпатические нервные волокна являются в основном преганглионарными, с телами нейронов в моторных ядрах ствола мозга и крестце спинного мозга. Отросток постганглионарного нейрона короток и появляется из периферических ганглиев, расположенных рядом с целевым органом или в нем. Парасимпатическая иннервация висцеральных органов является выборочной; профузной в сердечных и пищеварительных органах, но редкой в почках.

Гипоталамус и продолговатый мозг задействованы в контроле АНС со стороны ЦНС. Волокнами АНС управляют нервные центры в стволе мозга, особенно продолговатый мозг и гипоталамус. Черепно-мозговые центры осуществляют обычный автоматический контроль над сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной системами. Симпатические гипоталамические центры участвуют в контроле в органах температурных и физических реакций на страх и волнение, борьбу или бегство. Нисходящие нейроны от этих гипоталамических и мозговых центров заканчиваются на преганглионарных автономных нейронах в среднем и продолговатом мозгу, в свою очередь стимулирующих постганглионарные нейроны, идущие в периферические исполнительные элементы (и стимулируют их).

2. Раскрасьте большую диаграмму спинальных нервов. Начните с анатомической части слева и включите все направляющие стрелочки. Потом закрасьте иллюстрацию разреза справа. Обратите внимание, что название, автономный эфферентный мотонейрон, относится сразу к симпатической и парасимпатической системе и окрашивается серым. На этой большой иллюстрации показана только симпатическая система (F); парасимпатическая же (G) включена в нижнюю диаграмму.

Периферическая нервная система (ПНС) состоит из периферических нервных структур и нервов, относящихся к соматическим и автономным отделам. В соматическом отделе чувствительные нервы соединяют специальные (например, ухо) и общие (например, кожа) сенсорные рецепторы со спинным мозгом (СМ) и головным мозгом, а двигательные нервы соединяют центральную нервную систему (ЦНС) со скелетными мышцами. В автономном отделе висцеральные сенсорные волокна (входы), а также симпатические (С) и парасимпатические (ПС) волокна (моторные выходы) соединяют висцеральные органы и исполнительные элементы с С и ПС ганглиями, а также со СМ и с головным мозгом. Волокна в пределах нервного ствола отличаются по размеру и скорости проведения.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕРВЫ

Из общего числа периферических нервов в 43 пары 12 связаны с мозгом (черепно-мозговые нервы), а 31 – со СМ (спинномозговые нервы). Черепно-мозговые нервы выходят непосредственно из головного мозга, но спинномозговые нервы формируются слиянием задних и передних корешков СМ. Черепные нервы обозначаются названиями или римскими цифрами; I – I, II – II, III – III, IV – IV, V – V, VI – VI, VII – VII, VIII – VIII, IX – IX, X – X, XI – XI, XII – XII. Некоторые черепные нервы являются исключительно сенсорными, другие являются моторными или смешанными. Некоторые содержат частично парасимпатические (автономные) волокна; другие являются в основном парасимпатическими. Спинальные нервы обычно смешанные, содержат сенсорные, моторные и автономные волокна.

СПИНАЛЬНЫЕ НЕРВЫ (31 ПАРА) А

ДОРСАЛЬНЫЙ ПУТЬ И ГАНГЛИИ В
СОМАТИЧ. И ВИСЦЕРАЛ.
АФФЕРЕНТНЫЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ
НЕРВЫ С

ВЕНТРАЛЬНЫЙ ПУТЬ Д
СОМАТИЧ. ЭФФЕРЕНТНЫЙ
АВИАТЕЛЯЛЬНЫЙ НЕРВ Е

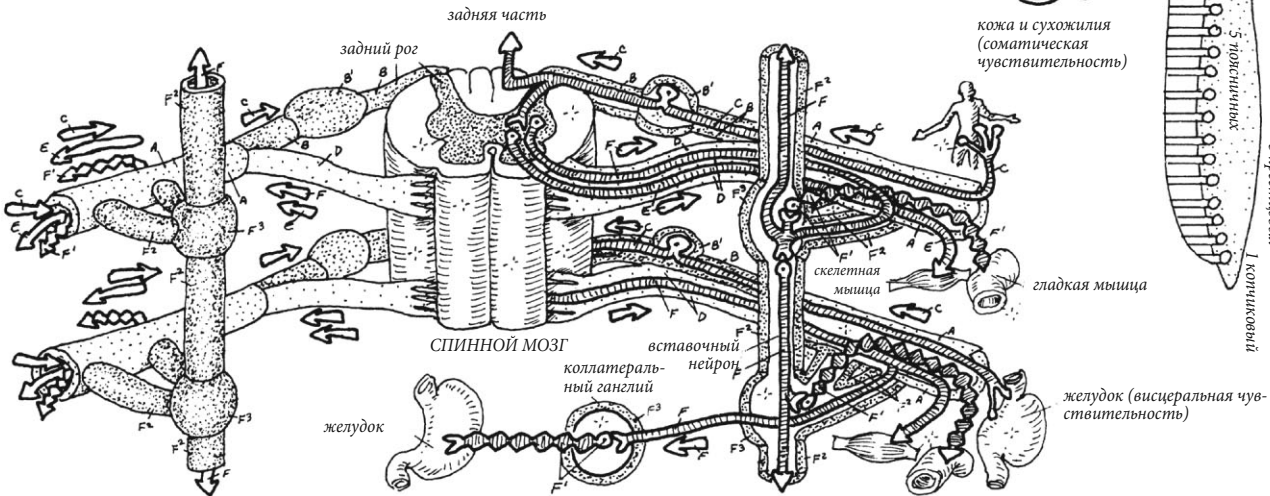
АВТОНОМНЫЙ ЭФФЕРЕНТНЫЙ АВИГАТ.: СИМПАТИЧ. ПРЕГАНГЛИОНАР

ПОСТГАНГЛИОНАР

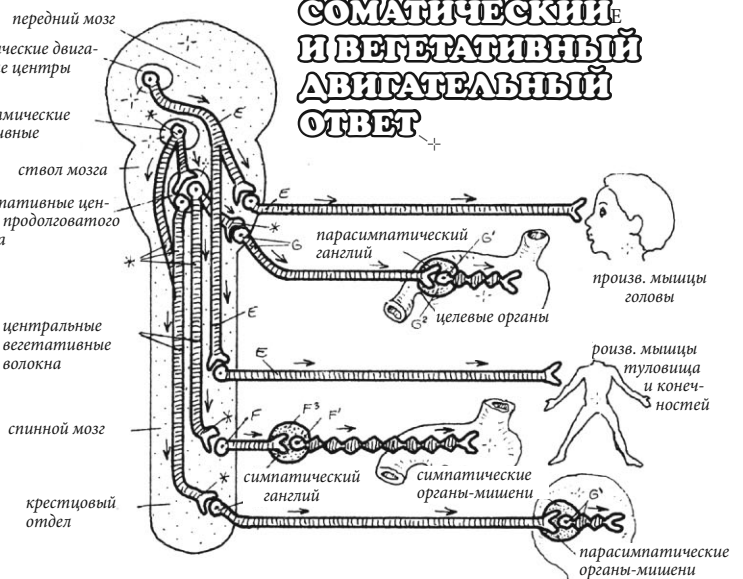
СИМПАТИЧЕСКАЯ ЦЕПЬ, ГАНГЛИИ Г

ПАРАСИМПАТИЧ. ПРЕГАНГЛИОНАР
ПОСТГАНГЛИОНАР ГАНГЛИИ И

ПАРАСИМПАТИЧЕСКИЙ,
ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ,
АВИАТЕЛЯЛЬНЫЙ Е



Сенсорные афференты от висцеральных органов входят в центральную нервную систему через черепные или спинальные нервы. Моторный отток к висцеральным исполнительным элементам происходит через С и ПС моторные волокна. ПС волокна выходят через черепные и крестцовые нервы, С отток происходит через грудные и поясничные спинномозговые нервы. Между центральной нервной системой и ее висцеральными мишенями и С, и ПС иннервация состоит из двух нейронов и ганглия (Г). Первый нейрон (преганглионар) начинается в головном или спинном мозгу и соединяется со вторым нейроном (постганглионаром) в ганглии. Симпатические ганглии расположены параллельно СМ, формируя цепочку. Парасимпатические ганглии расположены около целевых органов. Некоторые мишени (например, желудок) содержат собственные сложные нервные сети (сплетения), которые иннервируются постганглионарными волокнами. Пре-Г симпатические волокна начинаются в промежуточных моторных рогах СМ и заканчиваются в С ганглиях. Пост-Г нейроны покидают Г и идут вдоль спинального нерва, чтобы служить кровеносным сосудам и потовым железам соматической области, которой служит этот спинальный нерв. Другие пост-Г волокна в С системе покидают Г, чтобы достигнуть своих мишеней через независимый висцеральный нерв. Нейроны в С ганглиях связаны вставочными нейронами, допуская одновременный и обобщенный выброс от нескольких С ганглиев, даже когда только один Г активируется от головного мозга или периферии. Напротив, близость ПС ганглиев к их мишеням и отсутствие меж-Г связей допускает дискретную активацию определенных целей ПС системой. И С, и ПС пре-Г нейроны в пределах головного или спинного мозга управляют нисходящими волокнами из высших центров в гипоталамусе и продолговатом мозгу, позволяя гипоталамусу и черепно-мозговому центру осуществлять свой контроль внутренних физиологических функций (переваривание, ток крови и т.д.). Кроме того, через свои связи с лимбической системой гипоталамус управляет внутренними физиологическими реакциями во время активности и эмоциональных состояний.



Периферические нервы (ПН), соединяющие сенсорные системы рецептора с центральной нервной системой и центральной нервной системой с моторными исполнительными элементами, такими как мышцы и железы, являются критически важной частью *периферической нервной системы* (разворот 82). Здесь мы описываем структуру и функциональные свойства ПН и их составляющих – нервных волокон. Цели и функциональные аспекты *спинномозговых и черепно-мозговых нервов*, а также некоторые аспекты центральной и периферической организации *автономной нервной системы* будут представлены на развороте (86). Обсуждение физиологии автономной нервной системы и периферическое распределение ее нервов могут быть найдены на развороте 29. Детальное изучение периферических нервов и их точное распределение и мишени в теле являются предметом неврологии и анатомии человека.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕРВЫ ДЕМОНСТРИРУЮТ РАЗНООБРАЗНЫЕ АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

ПН формируют разнообразную группу трубчатых нервных образований, расположенных между центральной нервной системой и периферическими датчиками и исполнительными элементами, передавая различные моторные, сенсорные и вегетативные сигналы. Они формируют различные нервные стволы, такие как седалищный нерв, в состав которого входят моторные и сенсорные волокна к ноге, или зрительный нерв, несущий световые стимулы к мозгу, или блуждающий нерв, иннервирующий висцеральные органы. Размеры нервных стволов заметно варьируются; самым большим является седалищный нерв с диаметром почти 1 см (это – фактически два нерва в одном). Большинство других нервов среднего размера; все еще остается много других, как некоторые пучки вегетативных нервных волокон, они являются почти такими же тонкими, как леска на мелкую рыбу. Несколько стволов ПН сливаются, чтобы сформировать нервное сплетение, такое как плечевое сплетение в области плеча или крестцовое сплетение в тазовой области; в этих сплетениях может произойти некоторое смещение волокон нервных стволов, и из сплетений может выходить новый набор нервов.

ПН могут быть сенсорными, моторными или смешанными. Типичный ствол ПН состоит из сотен или тысяч нервных волокон, сгруппированных в дискретные связки, называемые пучками, каждый покрыт оболочками соединительной ткани. Каждый пучок ПН является функционально различным: или сенсорным или двигательным, или по мишени, такой как рука, кисть или определенные зоны кожи, которые этот пучок иннервирует. Так как каждый ПН состоит из многочисленных пучков, весь нервный ствол может быть сенсорным, моторным или смешанным. Исключительно сенсорные или исключительно двигательные нервы редки. Например, *слуховой нерв* является в основном чувствительным нервом, передающим слуховые сигналы к стволу мозга; *блоковый нерв* является в основном двигательным нервом, ответственным за некоторые движения глаз. Большинство ПН, такие как *тройничные или седалищные нервы*, являются смешанными, содержат сенсорные, моторные и вегетативные волокна. Многие из них маленького диаметра; ПН исключительно автономны; некоторые содержат автономный двигатель эфферентов, а у других есть и эфференты, и висцеральные сенсорные афференты – примером является блуждающий нерв, содержащий много висцеральных афферентов.

Внутреннее строение ПН и роль эпиневрия, периневрия и эндоневрия. Структурная организация ПН очевидна на микроскопическом поперечном разрезе. Каждый ствол ПН имеет жесткую и упругую оболочку соединительной ткани, названную *эпиневрием*, защищающую его от различных внешних воздействий и давлений. В этой внешней оболочке могут быть несколько пучков, каждый внутри более тонкой и полужесткой оболочки, названной *периневрием*, помогающей связать многочисленные маленькие *нервные*

волокна вместе. Многочисленные нервные волокна в пределах каждого пучка имеют переменные размеры, но каждый окружен свободной, мягкой оболочкой соединительной ткани, названной *эндоневрием*. Не надо путать эндоневрий с миелиновой оболочкой, узкоспециализированной жировой мембраной вокруг аксона, образуемой шванновскими клетками. Каждое нервное волокно в пучке является аксоном сенсорного, моторного или вегетативного нейрона. Три защитных оболочки – эпиневрий, периневрий и эндоневрий – имеют различную толщину и упругость, но они формируют соединительную защитную ткань, в пределах которой существуют нервные волокна. Многие ПН также содержат кровеносные сосуды.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕРВНЫЕ ВОЛОКНА ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ НА ТРИ ТИПА НА ОСНОВАНИИ РАЗМЕРА И СКОРОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИМПУЛЬСОВ

Нервные волокна в пределах каждого пучка имеют переменные диаметры. В целом большие нервные волокна имеют миелиновую оболочку (миелинизированные волокна); некоторые меньшие волокна могут быть миелинизированы, но в самых маленьких миелин отсутствует (немиелинизированные волокна). Нервные волокна различных размеров, как удалось исследовать, обнаруживают различные функциональные (электрофизиологические) свойства, выраженные обычно в пороге возбудимости и скорости проведения потенциалов действия. В этом отношении нервные волокна были отнесены к трем общим типам, названным Типами А, В и С, с четырьмя подтипами для Типа волокна А (α , β , γ и δ).

Волокна типа А миелинизированы и проводят импульс весьма быстро. Волокна типа А характеризуются большим диаметром (до 20 микрон), миелинизированы, проводят импульс быстро (до 120 м/с, более 430 км/ч!). Волокна типа А имеют низкие пороги раздражения и могут быть далее подразделены на подтипы α , β , γ и δ соответственно по уменьшению диаметра и скорости проведения возбуждения. Волокна типа δ , самые тонкие из группы А, имеют приблизительно 5 микрон в диаметре и проводят со скоростью приблизительно 20 м/с. Они проводят боль и тепловые ощущения. Самые толстые волокна из типа А α содержатся в двигательных нервах, поставляющих быстрые сигналы мышцам кистей рук и глаз. Волокна типа В – например, преганглионарные автономные волокна – среднего размера (1–3 микрон) и проводят приблизительно со скоростью 10 м/с. Волокна типа С являются самым маленьким по диаметру типом волокон (<1 микрона), демонстрируя очень высокие пороги возбуждения и медленные скорости (1 м/с). Они не миелинизированы и включают сенсорные волокна боли и грубых прикосновений, а также постганглионарные симпатические волокна. Волокна обонятельного нерва, проводящие сигналы ароматов от носа до головного мозга, являются самыми маленькими (0,2 микрон) и самыми медленными (секунда уходит на полметра) нервными волокнами, которые только известны в нервных системах.

Составной потенциал действия нервного ствола свидетельствует о наличии различных типов волокон. Известные особенности потенциала действия, зарегистрированного от одиночного нервного волокна, были обсуждены ранее (разворот 15). Когда потенциалы действия зарегистрированы от смешанного нерва, как, например, седалищного, часто наблюдается сложная картина, называемая *составным потенциалом действия*. Она отражает возбуждение различных типов волокон в нерве. При слабой стимуляции наблюдается только единственный пик (волна), который соответствует возбуждению миелинизированных волокон большого диаметра низкого порога (тип А). Увеличение интенсивности стимула постепенно показывает соответственно меньшие пики (волны В и С), связанные с активацией волокон меньшего диаметра и более высокого порога (типы В и С). В оптимальных условиях записи могут быть найдены даже волны, касающиеся α , β , γ и δ подтипов А волокна (α , β , γ , и δ волны).

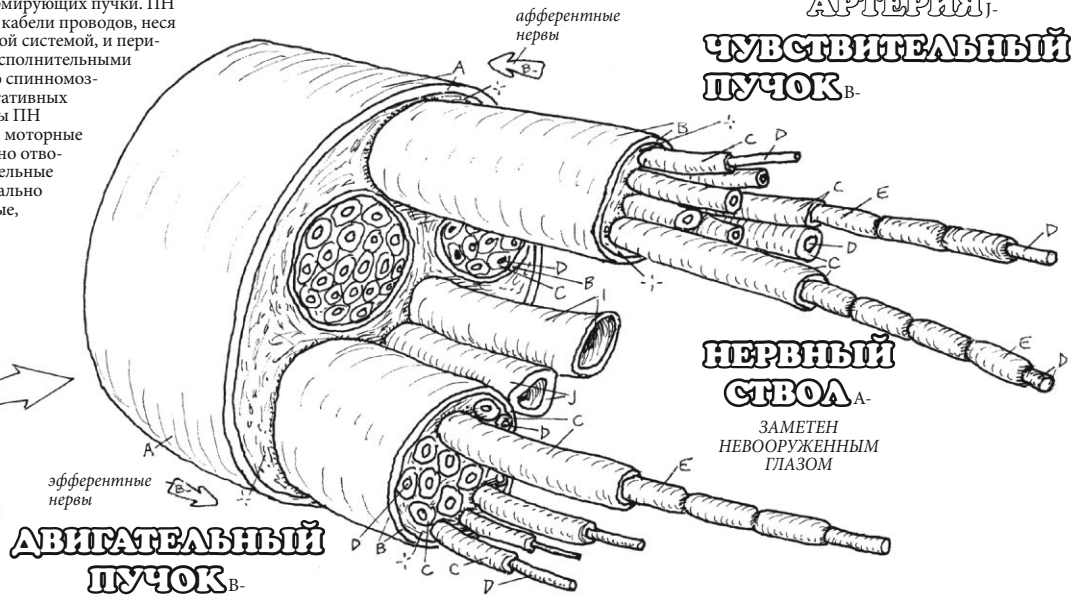
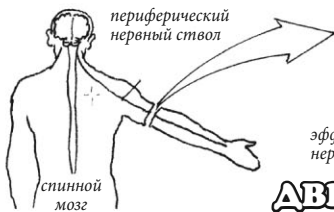
ЗАДАНИЯ: Для J используйте красный, для I – синий.

1. Закрасьте оболочки ПН вверху страницы. Для удобства окрашивания толщина оболочек неправдоподобно велика, и показано гораздо меньше везикул и нервных волокон, чем бывает в реальности.

2. Раскрасьте типы нервных волокон. Отметьте, что волокна на нижней иллюстрации изображают три размерных категории, поэтому раскрасьте их разными цветами, тогда как на верхней иллюстрации, для упрощения, все нервные волокна показаны одним цветом (D).

СТРУКТУРА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА (ПН)

Периферические нервы (ПН) являются видимыми невооруженным глазом трубками нервной ткани, содержащими тысячи нервных волокон (НВ), формирующих пучки. ПН действуют как коммуникационные кабели проводов, неся сигналы между центральной нервной системой, и периферическими датчиками, а также исполнительными элементами. ПН могут быть частью спинномозговых, черепно-мозговых или вегетативных нервов. Большие смешанные стволы ПН содержат сенсорные (приводящие), моторные (отводящие) и вегетативные (обычно отводящие) нервные волокна (НВ). Отдельные пучки являются обычно функционально различными, содержа или сенсорные, или моторные НВ.



ОБОЛОЧКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА

- ЭПИНЕВРИЙ А
- НЕРВНЫЙ СТВОЛ А
- ПЕРИНЕВРИЙ В
- ПУЧОК В
- ЭНДОНЕВРИЙ С
- НЕРВНОЕ ВОЛОКНО Б
- МИЕЛИНОВАЯ ОБОЛОЧКА Е

Периферические нервы (ПН) покрыты несколькими оболочками соединительной ткани, защищающими их от давления и механических воздействий. Эпиневррий является массивной внешней оболочкой главного нервного ствола. Периневррий является оболочкой средней толщины, покрывающей отдельные пучки в нервном стволе. Эндоневррий является тонкой, свободной и разреженной оболочкой, заполняющей пространство между отдельными нервными волокнами. Все три оболочки связаны вместе. Нервные волокна крупных размеров также покрыты жировой оболочкой (миелиновой), которая помогает обеспечить частичную электрическую изоляцию, увеличивающую скорость проведения.

СКОРОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИМПУЛЬСА У РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН

- ТИПЫ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН
- ТОЛСТЫЕ (БЫСТРЕЙШИЕ) F
- А α-ТИП F (диаметр 20 микрон; скорость до 120 м/с)
- А β-ТИП F¹ (диаметр 10 микрон; скорость до 70 м/с)
- А γ-ТИП F² (диаметр 5 микрон; скорость до 30 м/с)
- А δ-ТИП F³ (диаметр 2-4 микрон; скорость до 20 м/с)

СРЕДНИЙ РАЗМЕР G

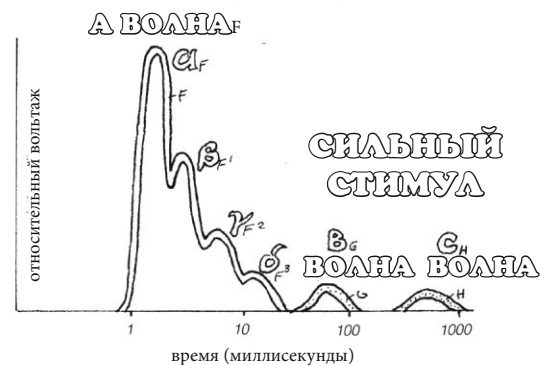
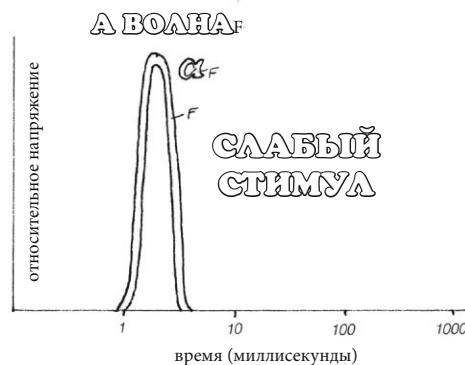
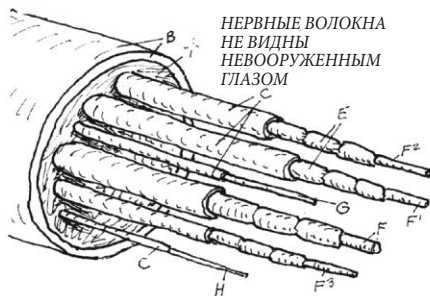
ТИП В G (диаметр 1-3 микрон; скорость до 10 м/с)

ТОНКИЕ (КРАЙНЕ МЕДЛЕННЫЕ) H

ТИП С H (диаметр < 1 микрон; скорость 0,5-2 м/с)

Диаметр нервных волокон (НВ) в смешанном большом нервном стволе делится на волокна больших размеров (тип А с подтипами α > β > γ > δ), промежуточных размеров (тип В) и маленьких размеров (тип С). Большие НВ (моторные волокна, для быстрых мышц, оптические волокна) обычно миелинизированы и быстрее всех проводят импульс. Волокна типа С (больевые, автономные) являются самыми маленькими и самыми медленными. Если большие смешанные ПН стимулируют в одном месте сильным стимулом (высокой интенсивности), на записи может быть получен составной потенциал действия (СПД). Самый высокий пик СПД (пик на рисунке) происходит очень быстро, соответствуя потенциалу действия А волокна - самому большому ПД. Пики α-δ, В и С происходят все позднее и позднее, соответствуя ПД волокон меньшего размера, имеющим соответственно более высокие пороги и более низкие скорости. Если интенсивность стимула слаба, может быть замечен только пик А-а низкого порога, от толстых волокон (график слева).

СОСТАВНОЙ ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ ПН



Несмотря на то, что нейроны являются легковозбудимыми клетками нервной ткани, они не истинные *функциональные единицы нервной системы*. Одиночные нейроны генерируют и проводят потенциалы действия и высвобождают нейромедиаторы, но сами собой не способны выполнить типичные функции нервной системы, такие как простые рефлексы, или объединить мыслительные процессы.

РЕФЛЕКТОРНЫЕ ДУГИ И СИНАПСЫ ИНТЕГРИРУЮТ ЦНС

Функции центральной нервной системы выполняются нейронными контурами и сетями, истинными функциональными единицами нервной системы. Нервная сеть может иметь две или тысячи нейронов, взаимодействующих друг с другом через *возбуждающие и тормозные синапсы*. Эти синапсы, путем обеспечения управляемых межнейронных функциональных связей, ответственны за *интегративные* функции центральной нервной системы. В человеческом мозге, как полагают, триллионы синапсов. Без них не осуществлялись бы рефлексы, прекратилась бы связь между периферической и центральной нервной системой, а также в пределах центральной нервной системы, а интегральные операции мозга отсутствовали.

СИНАПСЫ ЦНС БЫВАЮТ ВОЗБУЖДАЮЩИМИ И ТОРМОЗНЫМИ

Чтобы рассмотреть синаптическое взаимодействие, рассмотрите спинномозговой мотонейрон. Чтобы мышечное волокно совершило сокращение, этот мотонейрон должен быть возбужден выше порогового значения; это приведет к проведению импульсов по аксону, чтобы возбудить его целевое мышечное волокно. Чтобы препятствовать мышечному сокращению или расслабить ее, мотонейрон должен быть подавлен (заторможен).

Тело и дендриты этого мотонейрона имеют тысячи синапсов, являющихся окончаниями сенсорных нейронов, интернейронов, или спускающихся от моторных центров головного мозга. Некоторые из этих синапсов являются *возбуждающими* (В), другие являются *тормозными* (Т). В и Т синапсы могут находиться рядом на постсинаптическом нейроне. Несмотря на то, что нейрон может получить и В, и Т входные синапсы от различных пресинаптических нейронов, это может дать только один тип выходного синапса, или В или Т типа, так как его выходные терминалы являются или В, или Т.

НЕЙРОНЫ ТАКЖЕ ЛИБО ВОЗБУЖДАЮЩИЕ, ЛИБО ТОРМОЗНЫЕ

Нейроны, образующие возбуждающие синапсы, называют *возбуждающими* (В). Возбуждающий нейрон активирует свой постсинаптический нейрон или клетку-мишень, побуждая их стать функциональными (например, запускает потенциалы действия). К возбуждающим относятся все мотонейроны, а также соматические сенсорные нейроны, соединяющие периферию с центральной нервной системой и большинством крупных нейронов (макронейроны), общающиеся между главными частями центральной нервной системы, включая нисходящие двигательные нервы от головного мозга. Тормозные синапсы, которые критически важны для центральной синаптической интеграции, часто образованы маленькими *тормозными* (Т) нейронами (также названными нейронами короткого аксона, вставочными нейронами, микронейронами).

Таким образом, если сенсорное волокно от периферии или нисходящее моторное волокно от головного мозга должны тормозить спинальный мотонейрон, они должны сначала возбудить интернейроны тормозного типа, которые, в свою очередь, ингибируют мотонейрон через тормозные выходные синапсы. У взрослого в центральной нервной системе к мотонейрону подходят В и Т терминалы; только структура нервной активности – т.е. степень сенсорного или нисходящего моторного входа – определяет, какие терминалы (В или Т) будут использоваться. Конечно, использование или неиспользование, а также научение могут изменить свойства нейронов

и синапсов центральной нервной системы путем изменения их эффективности, но не изменят тип нейрона или синапса.

СИНАПТИЧЕСКИЕ ПОТЕНЦИАЛЫ ОПРЕДЕЛЯЮТ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НЕЙРОНОВ

Активация каждой синаптической терминали производит медленный, слабый *постсинаптический потенциал*. Они могут быть разделены на два типа – *возбуждающий постсинаптический потенциал* (ВПСП), возникающий в возбуждающем синапсе, и *тормозной постсинаптический потенциал* (ТПСП), в тормозном синапсе. (Для электрических и ионных аспектов ВПСП и ТПСП см. заголовки здесь и развороты 19; 20). Если много синаптических терминалей влияют на единственный нейрон, ВПСП и (или) ТПСП можно сложить алгебраически, и это даст начало феномену суммации, обсуждаемому ниже.

Суммация синаптических потенциалов. В большом синапсе со многими синаптическими пузырьками – например, в нервно-мышечном соединении – единственный потенциал действия производит высвобождение достаточного количества нейромедиатора (ацетилхолина), чтобы вызвать большой моторный потенциал концевой пластинки (высокоамплитудный тип ВПСП), который часто приводит к мышечному сокращению (разворот 20). В центральных синапсах, однако, энергии единственного ВПСП или ТПСП обычно недостаточно, чтобы активировать постсинаптический нейрон. Для этого должен увеличиться уровень возбуждения или торможения на постсинаптической поверхности. Алгебраическое накопление синаптических потенциалов в воспринимающей поверхности постсинаптического нейрона называют синаптической суммацией. Когда возбуждающие синапсы более активны, чем тормозные, будет преобладать возбуждение; в противоположном случае в постсинаптическом нейроне будет доминировать торможение. Если два типа синапсов одинаково активны, их эффекты уравновешиваются. Суммация синаптического взаимодействия является главным определяющим фактором нейронной интеграции. Таким образом, баланс возбуждающих и тормозных входов к постсинаптическому нейрону определяет, сгенерирует ли его аксон нервные импульсы.

Суммация бывает пространственной и временной. Существует два типа синаптической суммации, *пространственная* и *временная*. Пространственная суммация происходит, когда суммируются пресинаптические сигналы через различные входы, влияющие на тот же постсинаптический нейрон. Пространственная суммация может произойти и с возбуждающими, и с тормозными синапсами, а пресинаптические окончания могут принадлежать одному или более нейронам. Временная суммация – т.е. накопление отдельных синаптических потенциалов во времени – относится к единственному синапсу. Здесь увеличение *частоты* (импульсы/единица времени) увеличивает эффективность синапса. В возбуждающем синапсе суммация увеличивает вероятность активации постсинаптического нейрона; в тормозном синапсе – уменьшает вероятность.

Конвергенция, дивергенция и вовлечение. Возможности для пространственной суммации в нейронных контурах создаются путем увеличения числа синаптических терминалей единственного пресинаптического нейрона к постсинаптическому нейрону. Это называют *конвергенцией*, примером могут быть центральные переключения сенсорных афферентов. Конвергенция нескольких нейронов одного типа на единственном постсинаптическом нейроне обеспечивает возможность пространственной суммации. Также может быть увеличено число активных пресинаптических нейронов, запускающих активность нейронов. Это называется вовлечением. Дивергенция является способом, при котором нейрон использует свои многочисленные коллатерали (ответвления), чтобы возбудить несколько постсинаптических нейронов. Это может не всегда включать синаптическую суммацию.

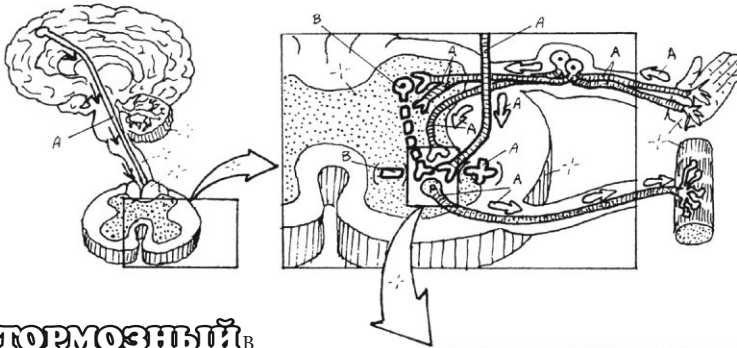
ЗАДАНИЯ: Используйте что-нибудь светлое для А и В.

1. Используйте возбуждающий нейрон (А) и раскрасьте его волокно, выходящее из головного мозга и продолжающееся в спинной, на верхней левой иллюстрации. Потом раскрасьте увеличенное изображение этого волокна, а также тормозной нейрон (В). Афферентное (чувствительное) и эфферентное (двигательное) волокна окрашиваются (), коль скоро они также являются возбужда-

ющими. Раскрасьте типичные возбуждающие и тормозящие синапсы на каждом нейроне на большой иллюстрации.

2. Затем раскрасьте конвергенцию и дивергенцию.

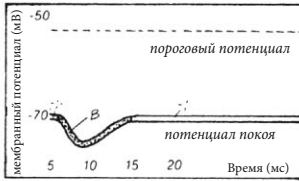
3. Раскрасьте пространственно-временную суммацию с сопровождающей врезкой синаптического потенциала. В обоих случаях суммации показаны для возбуждающих потенциалов (есть также и в тормозящих системах).



Нейроны взаимодействуют с другими нейронами через возбуждающую (В) и тормозную (Т) связи (синапсы). В синапсы активируют, а Т синапсы деактивируют (тормозят) постсинаптический нейрон. Действие нейрона (проявляющееся его выходными синапсами) имеет или В, или Т тип. Однако каждый нейрон может получить и В, и Т синаптические входы от других нейронов. Большие нейроны проекции обычно имеют В тип. Т нейроны обычно являются маленькими (микронейронами) и имеют короткие аксоны. Они часто функционируют как вставочные нейроны, потому что обеспечивают местные подавляющие связи между большими В нейронами.

ТОРМОЗНЫЙ НЕЙРОН / СИНАПС (ТПСИП)

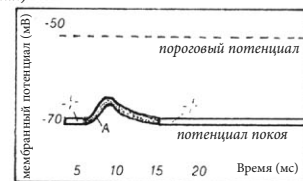
(ТОРМОЗНОЙ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ)



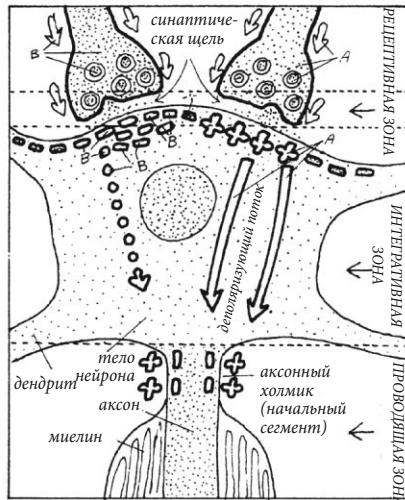
Высвобождение Т нейромедиатора в Т синапсе вызывает вход в клетку Cl⁻ или выход K⁺, создавая локальную гиперполяризацию постсинаптической мембраны (т.е. ТПСИП). Увеличение отрицательного заряда внутри предотвращает деполяризацию постсинаптического аксонального холмика клетки, уменьшая вероятность выброса медиатора аксоном.

ВОЗБУЖДАЮЩИЙ НЕЙРОН / СИНАПС (ВПСИП)

(Возбуждающий постсинаптический потенциал)

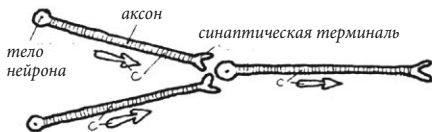


Высвобождение медиатора В-типа в синапсе В вызывает приток положительно заряженных ионов (Na⁺), создавая локализованную деполяризацию (т.е. ВПСИП) постсинаптической мембраны. Электрические токи от этой области до покоя (поляризации) начального сегмента аксона. Сила этого тока зависит от силы ВПСИП. Аксон генерирует нервные импульсы, если деполяризованный ток будет таким же, как порог выстрела аксона или выше.

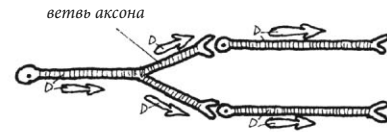


Конвергенция (К) происходит, когда нейрон получает синаптические входы от нескольких других нейронов. Дивергенция (Д) происходит, когда синаптические связи от одного нейрона подходят больше чем одному нейрону (путем перехода аксона). К и Д может произойти и в В, и в Т нейронах. К и Д являются основным принципом в физиологии нейронных контуров, потому что они обеспечивают структурное основание таких важных синаптических феноменов, как пространственная суммация, вовлечение и окклюзия.

КОНВЕРГЕНЦИЯ



ДИВЕРГЕНЦИЯ



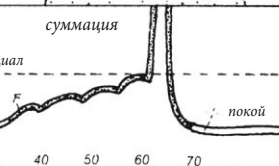
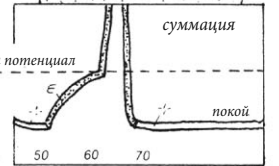
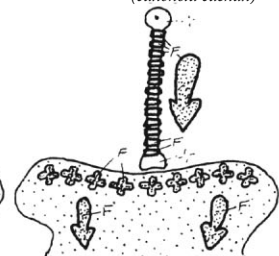
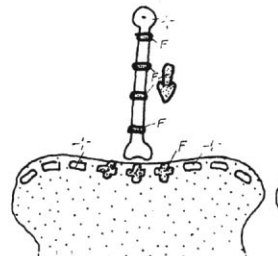
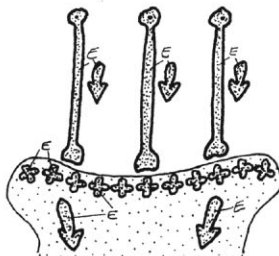
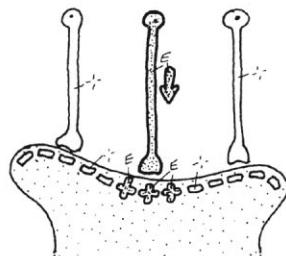
СУММАЦИЯ СИНАПТИЧЕСКИХ ПОТЕНЦИАЛОВ ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ВРЕМЕННАЯ

АКТИВНОСТЬ ОДНОГО ВХОДА (слабый сигнал)

АКТИВНОСТЬ МНОГИХ ВХОДОВ (сильный сигнал)

НИЗКАЯ ЧАСТОТА ИМПУЛЬСА (слабый сигнал)

ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ИМПУЛЬСА (сильный сигнал)



Единственный ВПСИП обычно слишком слаб, чтобы вызвать активацию нейрона. Одно решение состоит в том, чтобы увеличить число входных мест (т.е. активация большего числа пресинаптических единиц). ВПСИП от всех активных зон постсинаптического нейрона теперь складываются (пространственная суммация), создавая прогрессивный ток для выброса аксона. Пространственная суммация также происходит в тормозящих синапсах, с противоположным эффектом.

Другой способ – увеличить силу сигналов в синапсах посредством суммирования синаптических потенциалов во "времени" – т.е. временная суммация – которое происходит путем увеличения частоты импульсов в том же синапсе. В синапсе В последовательные входные импульсы вызывают "быстрое" наращивание положительных зарядов, захватывая постсинаптические нейроны. В синапсе Т-типа наблюдается противоположный эффект. Временная и пространственная суммация может произойти вместе.

Синапсы являются структурами, которыми *центральные* нейроны общаются со своими периферическими мишенями и друг с другом. Важность синапсов в функционировании мозга чрезвычайно, критична и не может быть переоценена. Мы уже изучили базовую структуру, химию и функционирование типичного тормозного и возбуждающего синапсов на предыдущих разворотах (19; 87). Однако синапсы центральной нервной системы совсем не типичны, представляя широкое разнообразие структуры, химии и функции.

КОЛИЧЕСТВО И СТРУКТУРНЫЕ ТИПЫ СИНАПСОВ ЦНС

В человеческом мозгу 10 миллиардов нейронов и 10 триллионов синапсов. Количество синапсов в головном мозге огромно. При предположении, что мозг имеет 10 миллиардов нейронов и каждый нейрон в среднем дает 1000 синапсов на другие нейроны, в мозгу существует почти 10 триллионов синапсов. Отношение числа синапса к числу нейронов сильно отличается в различных отделах головного мозга – от 50 тысяч до одного в человеческом переднем мозге.

Многие *центральные синапсы аксо-дендритного типа*. Большинство центральных синапсов происходит между терминалями аксона (*синаптические бляшки*) одного нейрона и дендритами другого нейрона (*аксо-дендритный синапс*). Много аксо-дендритных синапсов приходится на шипики дендритов. Синапсы также имеются между терминалями аксона и телами нейронов (соматами) (*аксо-соматические синапсы*). Спинальный мотонейрон является мишенью почти 10 тысяч синаптических бляшек, из которых 80% находятся на его дендритах и 20% на его соме. Это отношение выше в мозговых пирамидных клетках, где больше чем 95% синапсов находятся на дендритах.

Аксо-аксонные и дендро-дендритные синапсы встречаются заметно реже. Более редкие типы синапсов образуются между терминалями аксона одного нейрона и таковыми других нейронов (*аксо-аксонный синапс*); они служат для *пресинаптического торможения*. Точно так же *дендро-дендритные синапсы*; некоторые являются взаимными, связаны они с тормозными нейронами, не имеющими аксонов; они образуются в сетчатке и обонятельной луковице и функционируют в *локальных тормозных контурах*.

СИНАПСЫ ЦНС ОТЛИЧАЮТСЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ ТИПУ

Понятие химической передачи между нейронами и ацетилхолиновыми и норадреналиновыми синапсами, функционирующими в нервно-мышечном соединении и в вегетативных синапсах, было введено ранее (развороты 19; 29). В центральной нервной системе имеется большое разнообразие химических синапсов, особенно с точки зрения типа медиатора и постсинаптических рецепторов.

Ацетилхолин и биогенные амины регулируют эмоции; сон и бодрствование; высшие мозговые функции. *Ацетилхолиновые синапсы* имеются в некоторых спино- и черепно-мозговых терминалях и участвуют во многих центральных контурах, вовлеченных в регулирование сна, бодрствования, памяти, обучения и моторной координации. Синапсы на биогенных аминах (*дофамин, норадреналин, адреналин, серотонин и гистамин*) принимают участие в спино- и черепно-мозговых контурах. В головном мозгу серотониновые синапсы вовлечены в регуляцию настроения, аппетита, боли и удовольствия. Дофаминовые синапсы участвуют в разнообразных проводящих путях, вовлеченных в моторную координацию (базальные ганглии), центральное торможение (обонятельная луковица), познание и индивидуальность (лобные доли).

Аминокислотные синапсы бывают возбуждающими или тормозными. *Глутамат и аспартат*, медиаторы возбуждающих синапсов центральной нервной системы, найденные во многих отделах головного мозга, нередки среди главных нейронов проектирования. Постсинаптические механизмы глутаматных синапсов сложны, включая кальций и другие

вторичные посредники и обеспечивая клеточную и молекулярную основу некоторой пластичности – и обучения – связывая нейронные функции. ГАМК (*γ-аминомасляная кислота*) и глицин находятся в тормозных синапсах центральной нервной системы. Большинство тормозных мозговых синапсов используют ГАМК в качестве медиатора.

Многочисленные нейропептиды действуют как комедиаторы и нейромодуляторы. Известно более 80 *пептидных медиаторов*; некоторые действуют как главный медиатор (например, вещество P); большая часть действуют как комедиаторы и модуляторы главных нейромедиаторов. *Нейромодуляторы* помогают регулировать эффективность (активность) синапсов, изменяя их уровни возбудимости и скорость функциональных реакций. Вещество P и *β-эндорфин* являются медиаторами в медленных болевых и центральных проводящих путях торможения боли; много мозговых нейромодуляторов-пептидов работают гормонами в другом месте в теле – например, окситоцин, ТТРГ, гастрин, секретин, ангиотензин.

Оксид азота и угарный газ тоже, как ни странно, могут быть медиаторами. Недавно для двух газообразных соединений, *оксида азота (NO)* и *угарного газа (CO)*, обнаружено медиаторное действие в некоторых структурах и функциях мозга. NO также действует как гладкомышечный расслабляющий агент в кровеносных сосудах, кишечнике и члене (разворот 151). NO синтезируется ферментной NO-синтазой из аминокислоты аргинина. NO и CO в головном мозге свободно распространяются между нейронами и синапсами и активируют *гуанилилциклазу*.

БЫСТРЫЕ СИНАПСЫ ИДЕАЛЬНЫ В КАЧЕСТВЕ РЕЛЕ, А МЕДЛЕННЫЕ СЛУЖАТ ДЛЯ ИНТЕГРАЦИИ

Холинергический нервно-мышечный синапс, где постсинаптический рецептор является также ионным каналом (никотиновый холинергический рецептор), типичен для *быстрых синапсов*. Быстрые синапсы хорошо подходят в качестве реле, но не для интеграции, существенное требование в центральной нервной системе. Много синапсов центральной нервной системы имеют *медленный тип* с долговременной задержкой между прибытием пресинаптического импульса и постсинаптической реакцией. Медленные синапсы включают нейромодуляторы и нейропептиды и действуют при посредничестве внутриклеточных вторичных посредников; здесь постсинаптический рецептор не является ионным каналом. Связывание с рецептором активирует G-белки и ферменты (например, аденилатциклазу) в постсинаптической мембране, приводя к изменению уровня вторичных посредников (например, циклического АМФ), которые активируют ионный канал (например, цАМФ-зависимый канал), вызывая поток ионов и электрические реакции. Эти события занимают больше времени, составляя медленную реакцию. Но они также допускают интеграцию реакции и ее модуляцию другими пред- и постсинаптическими факторами. Многие синапсы, работающие при активации, внимании и нейропластичности (обучение и память), полагаются на медленные механизмы.

Многие заболевания мозга ассоциированы с потерей или дисфункцией центральных синапсов. *Болезнь Альцгеймера*, включающая потерю памяти и когнитивные нарушения, связана с потерей холинергических синапсов в гиппокампе и базальных ганглиях переднего мозга, областях, важных в познании и памяти. *Болезнь Паркинсона* включает потерю дофаминовых синапсов в базальных ганглиях, приводящую к выраженным моторным нарушениям. *Шизофрения* связана с гиперактивностью дофаминовых синапсов в лобных долях, приводящих к умственной и когнитивной дисфункции. Эпилепсия, заболевание мозга, включающее умеренные и тяжелые мозговые приступы, частично связана со сниженной функцией синапсов ГАМК. Многие препараты разрабатывались так, чтобы повышать качество работы головного мозга, и многим людям теперь можно помочь, воздействуя на их центральные синапсы, особенно на рецепторные механизмы.

ЗАДАНИЯ: В, D, E и F оставьте светлыми.

1. Раскрасьте местоположения синапса. Полностью закрасьте тела нервной клетки, аксоны и дендриты.
2. Закрасьте название химических медиаторов.
3. Закрасьте примеры быстрых и медленных синапсов, что показаны после прунерованной последовательности.

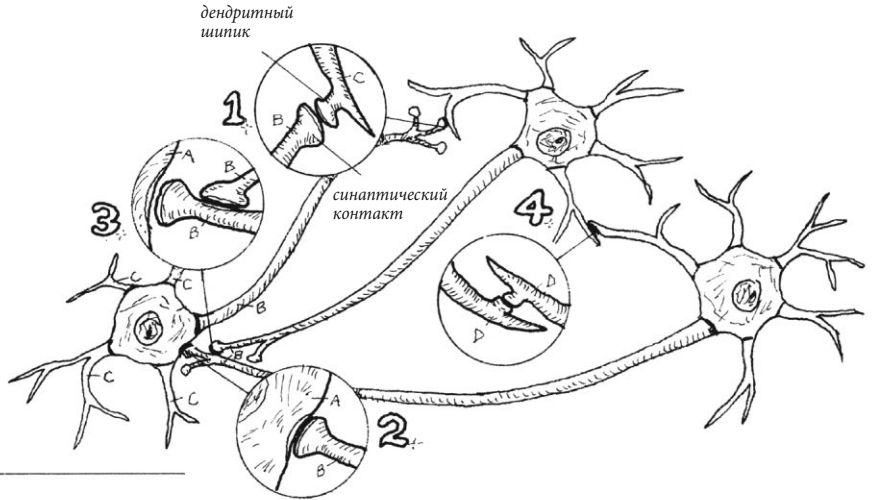
ТИПЫ СИНАПСОВ ЦНС

МЕСТОПОЛОЖЕНИЕ

1. АКСО-ДЕНДАРИТНЫЕ
2. АКСО-СОМАТИЧЕСКИЕ
3. АКСО-АКСОННЫЕ
4. ДЕНДРО-ДЕНДАРИТНЫЕ

Синапсы между аксонами одного нейрона и дендритами другого (аксо-дендритные) (1) наиболее распространены; сопровождаемые аксо-соматическими синапсами (2), которые заканчиваются на теле нейрона. Более редкие типы включают аксо-аксонные синапсы (между терминалями аксона одного нейрона и пресинаптической терминальностью другого нейрона (3), служат пресинаптическому торможению; и синапсы дендро-дендритные (4), в локальных тормозных контурах обратной связи. Этот тип может быть взаимным (т.е. в обе стороны).

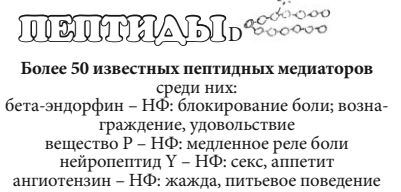
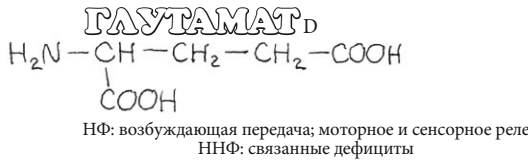
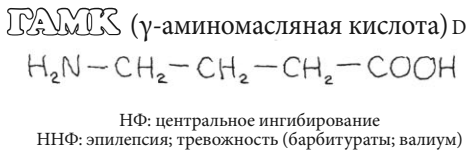
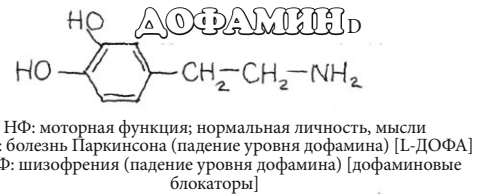
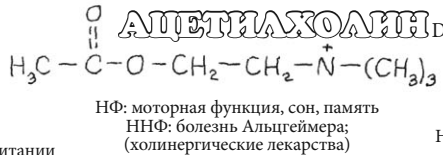
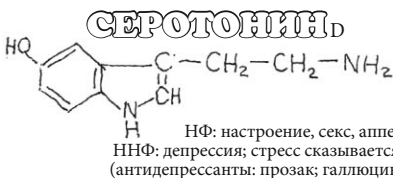
Нейроны центральной нервной системы общаются через многочисленные и разнообразные типы синапсов, отличающихся по структуре, местоположению, химии нейромедиатора и функции. Нейрон центральной нервной системы может получать тысячи синапсов от других нейронов и образовать сотни синапсов с другими нейронами.



ТЕЛО НЕЙРОНА
АКСОН
ДЕНДРИТ

ХИМИЧЕСКИЙ МЕДИАТОР

НФ: означает нормальную функцию
ННФ: означает ненормальную функцию (препараты, используемые в лечении патологических функций, показаны в круглой скобке)

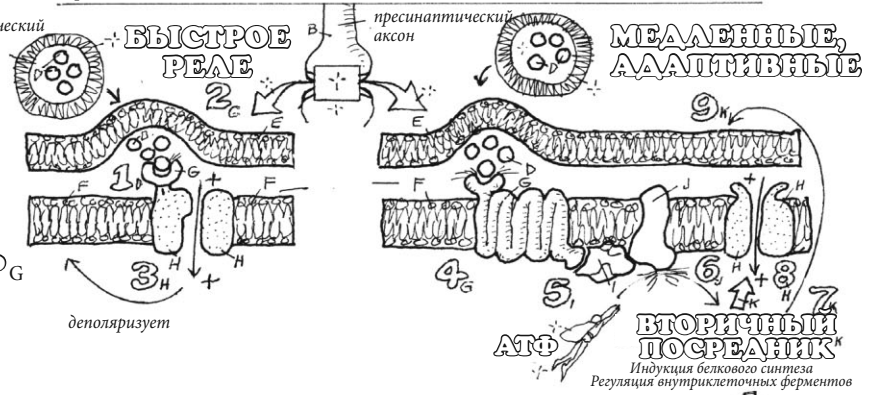


Много различных медиаторов найдены в разнообразных синапсах центральной нервной системы. Некоторые – маленькие органические молекулы (например, амины и аминокислоты), другие являются большими пептидами. Некоторые служат в коротких аксонах вставочных нейронов, другие – в длинных аксонах нейронов проекции. Ацетилхолиновые синапсы имеются в проводящих путях, связанных со сном, и памятью, и моторной координацией; дисфункция АХ вовлечена в болезнь Альцгеймера. Проводящие пути биогенных аминов (серотонина, норадреналина, дофамина) участвуют в контроле активации, сна, эмоций и настроения. Нарушения серотонина

и дофамина происходят при депрессии, шизофрении и болезни Паркинсона. Глутаматные и аспартатные синапсы участвуют в возбуждающей передаче, и обучении, и памяти, в то время как ГАМК функционирует в тормозных синапсах (расслабление). Синапсы, высвобождающие различные пептидные нейромедиаторы, задействованы при передаче боли и удовольствия (эндорфины, вещество P), в сексуальных функциях (ГР), пищевом (нейропептид Y) и в питьевом (ангиотензин) поведении. Пептиды и биогенные амины часто действуют как нейромодуляторы в комплексе, замедляют адаптивные синапсы.

ФУНКЦИЯ

- ПРЕСИНАПТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА
- МЕДИАТОР
- ПОСТСИНАПТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА
- МЕМБРАННЫЙ РЕЦЕПТОР
- ИОННЫЙ КАНАЛ
- С-БЕЛОК
- БЕЛОК-ЭФФЕКТОР



Быстрые синапсы функционируют в быстром реле сигналов от пре- к постсинаптическим нейронам. Нейромедиатор (например, ацетилхолин в холинергических синапсах) высвобождается из пресинаптических пузырьков (1), чтобы распространиться через синаптическую щель и связаться с белком-рецептором, который является также ионным каналом (2). Связывание медиатора с рецептором открывает поры в ионных каналах; в возбуждающих синапсах в клетку входят положительные ионы, деполаризуя и активируя постсинаптические нейроны (3). Быстрые синапсы могут также быть тормозными. Замедляющие адаптивные синапсы задействованы в функциях, требующих изменения синаптических свойств (например, внимание, активация, обучение и память). Медиатор, действующий как нейромодулятор, связывается с постсинапти-

ческим мембранным рецептором (4), который не является ионным каналом. Связывание активирует сопряженный регуляторный G-белок (5), который активирует белок исполнительного элемента – например, аденилатциклазу, (6), которая увеличивает уровень вторичного посредника (ВП) – например, циклического АМФ, кальция – в постсинаптической клетке (7). ВП выполняют несколько функций: они открывают (или закрывают) ионные каналы (8), позволяя двигаться ионам, деполаризующим или гиперполяризующим постсинаптические нейроны. ВП также временно или постоянно изменяют свойства других постсинаптических или пресинаптических мембранных белков (9). Эти эффекты могут быть проявлены непосредственно или через изменения в синтезе новых белков в постсинаптических клетках.

Функции нервной системы разделены на три категории: сенсорную, моторную и интегративную. Сенсорные рецепторы являются жизненно важной частью сенсорных механизмов НС.

СЕНСОРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ПРЕОБРАЗУЮТ ВНЕШНИЕ И ВНУТРЕННИЕ СТИМУЛЫ

Сенсорные рецепторы являются узкоспециализированными нейронами, как в палочках и колбочках сетчатки, или в модифицированных дендритах, или в рецепторе кожи, которыми нервная система обнаруживает наличие и изменения *различных форм энергии* во внешних и внутренних средах. Сенсорные рецепторы преобразуют эти различные формы энергии в общие, унитарные импульсы нервной системы – т.е. нервные импульсы (*потенциалы действия*), затем сообщает центральной нервной системе. Каждый сенсорный рецептор оборудован частями, придающими ему способность *обнаружить* стимул и преобразовать (превратить) физическую энергию в сигналы нерва.

Например, тельца Пачини чувствительны к надавливанию на кожу, обычно производимому при жестком прикосновении или стимуляции давлением, обнаруженному волокнистой капсулой частицы и переданному как волны механической деформации сегменту нервного окончания в ядре частицы. Нервные окончания преобразуют стимулы давления в волны электрической деполяризации – т.е. в *рецепторный потенциал* – который действует как генераторный потенциал и активирует смежные сегменты аксона или перехват Ранвье волокон чувствительного нерва, производя потенциалы действия для передачи в центральную нервную систему.

КАЖДЫЙ ТИП СЕНСОРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ РЕАГИРУЕТ НА СВОИ ВИДЫ СТИМУЛОВ

Материальный мир вокруг нас содержит многочисленные формы энергии, не все из которых мы в состоянии детектировать. Поддающиеся обнаружению отнесены к категории *механических, химических, тепловых и световых (лучистых)* энергий. Тело может иметь один или несколько типов сенсорных рецепторов, чтобы детектировать любой вид этих форм энергии. Некоторые рецепторы, как те, что в коже, являются видоизмененными дендритами. В фоторецепторных нейронах сетчатки глаза большая часть клеток видоизменена для обнаружения и трансдукции световых лучей. Некоторые рецепторные клетки (такие как кожные и рецепторы запаха) действуют как независимые сенсорные единицы. В других случаях рецепторы размещаются как организованные массы клеток в пределах сенсорного органа (такие как сетчатка глаза). Структурная целостность сетчатки в целом важна для восприятия движения и формы.

Типы чувствительных рецепторов. В зависимости от формы энергии, на которую они отвечают, сенсорные рецепторы отнесены к *механорецепторам, хеморецепторам, терморецепторам, ноцицепторам и фоторецепторам*. Большинство из них описано далее на соответствующих разворотах наряду с описанием их функции. Здесь будет дано общее описание различных функциональных категорий.

МЕХАНОРЕЦЕПТОРЫ РЕАГИРУЮТ НА ПЕРЕМЕЩЕНИЕ, РАСТЯЖЕНИЕ И ЗВУК

Механорецепторы составляют самую разнообразную группу сенсорных рецепторов. Находящиеся в коже, мышцах, суставах и висцеральных органах, они чувствительны к механической деформации ткани и клеточных мембран. Эта деформация может возникнуть различными способами: вдавливанием, растяжением и движением. *Рецепторы кожи* имеют самое большое разнообразие механорецепторов. Многие окончания чувствительного нерва, заключенные в капсулу в волокнистом (соединительная ткань) покрове, как полагают, являются механорецепторами. Специализированные чувствительные к растяжению белки найдены в плазматических мембранах элементов механорецептора.

Типы кожных механорецепторов. Согласно некоторым классификациям, легкое (тонкое) прикосновение обнаруживается поверхностно расположен-

ТИПЫ СЕНСОРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ными рецепторами, такими как тельца *Мейсснера*, *диски Меркеля* и нервное сплетение, найденное вокруг корней волос на коже, – сплетения корня волос. *Грубое прикосновение и давление* обнаруживаются более глубокими рецепторами, такими как *концевые колбы Краузе*, *тельца Руффини* и *тельца Пачини*.

Рецепторы мышц и связок. Изменения в *длине мышцы* и *напряженности* обнаруживаются рецепторами растяжения в *мышечном веретене*; изменения в *сухожильной длине* и *напряженности* могут быть обнаружены *сухожильным органом Гольджи*, находящимся в сухожилиях мышцы. Специализированные механорецепторы называются *объединенными рецепторами*, или *кинестетическими рецепторами*, они находят изменения сигнала суставов при смещении положения сустава или конечности в пространстве.

Волосковые клетки. Более специализированные механорецепторы, содержащие *волосковые клетки* (клетки с модифицированными ресничками), находятся во внутреннем ухе. Движение реснитчатых волосков искажает клеточную мембрану, активируя волосковую клетку. Эти волосковые клетки находятся в улитке (орган слуха), где они отвечают на механические волны, сгенерированные звуками, и в *вестибулярном аппарате* (орган равновесия), где они отвечают на механические волны жидкости в *вестибулярном аппарате*, вызванные движениями.

Барорецепторы и рецепторы растяжения. Стенки многих висцеральных органов содержат рецепторы растяжения, т.е. сигнального растяжения. Известными примерами являются *барорецепторы* в стенках определенных артерий (сонная артерия и аорта). Они чувствительны к изменениям в растяжении артериальной стенки, вызванным изменениями в кровяном давлении; точно так же рецепторы растяжения стенки пищеварительного тракта отвечают на растяжение желудка и кишечника.

СВОБОДНЫЕ НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ ОПРЕДЕЛЯЮТ ТЕПЛО, ХОЛОД ИЛИ БОЛЬ

Ощущения *теплоты* и *холода* передаются *терморецепторами*, типом свободного нервного окончания в коже. Кроме того, определенные нейроны в *гипоталамусе* головного мозга, принимающие участие в нервной регуляции температуры тела, могут обнаружить изменения в *температуре крови*. Другие специализированные типы свободных нервных окончаний (*ноцицепторы*) отвечают на повреждающие стимулы, причиняющие боль.

ХЕМОРЕЦЕПТОРЫ СЕНЗИТИВНЫ К ОПРЕДЕЛЕННЫМ ХИМИЧЕСКИМ СОЕДИНЕНИЯМ

Многочисленные сенсорные стимулы химической природы обнаруживаются множеством *хеморецепторов*. Таким образом, обонятельные клетки рецептора в задней полости носа обнаруживают природные ароматы. *Клетки рецептора вкуса* во вкусовых сосочках языка обнаруживают определенные вещества в еде, которая может быть полезной (конфеты, соли) или вредной (горькие вещества) для организма. Другие типы внутренних хеморецепторов обнаруживают изменения в физиологически важных веществах крови. Например, клетки датчика в *сонной артерии* и *аортальных тельцах* обнаруживают кислород, а нейроны хемосенсора в продолговатом мозге обнаруживают углекислый газ. Другие гипоталамические нейроны специализированы как *осморецепторы*, регулирующие осмолярность крови путем определения уровней натрия крови, а другие, как *глюкорецепторы*, определяют уровень глюкозы в крови.

ФОТОРЕЦЕПТОРЫ – ВЫСОКОСПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ДЕТЕКТОРЫ СВЕТОВОЙ ЭНЕРГИИ

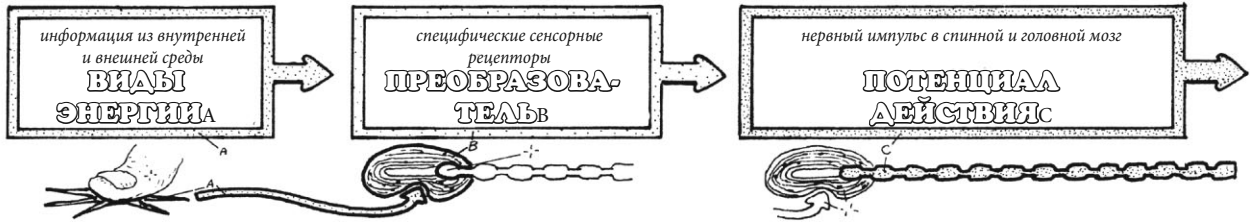
Сетчатка, нейронная часть глаза, содержит клетки *фоторецепторы* (палочки и колбочки), которые детектируют световую энергию. Видимые световые лучи составляют определенную часть спектра энергии электромагнитной волны. *Палочки*, будучи более многочисленными и более чувствительными, служат для периферического и ночного зрения; колбочки работают только при свете и обнаруживают красные, синие и зеленые цвета – т.е. определенные длины волны видимого света.

ЗАДАНИЯ: В, D, E и F оставьте светлыми.

1. Раскрасьте местоположения синапса. Полностью раскрасьте тела нервной клетки, аксоны и дендриты.

2. Раскрасьте название химических медиаторов.

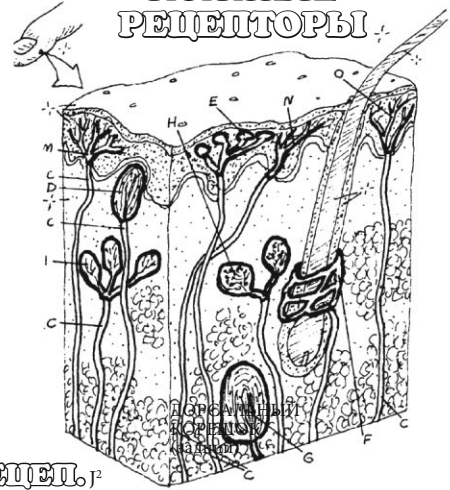
3. Раскрасьте примеры быстрых и медленных синапсов, что показаны после пронумерованной последовательности.



МЕХАНОРЕЦЕПТОРЫ:

ЛЕГКОЕ ПРИКОСНОВЕНИЕ:
 ТЕЛЬЦЕ МЕЙССНЕРА, ДИСК МЕРКЕЛЯ,
 СПАТЕНИЕ У КОРНЕЙ ВОЛОС;
СИЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ: ТЕЛЬЦЕ ПАЧИНИ;
ГРУБОЕ ПРИКОСНОВЕНИЕ:
 КОНЦЕВАЯ КОЛБА КРАУЗЕ,
 ТЕЛЬЦЕ РУФФИНИ
 ДЛИНА МЫШЦЫ, СУХОЖИЛИЯ
 И ПОЛОЖЕНИЕ КОНЕЧНОСТИ:
 МЫШЕЧНОЕ ВЕРЕТЕНО,
 СУХОЖИЛЬНЫЙ ОРГАН ГОЛЪАЖИ,
 СУХОЖИЛЬНЫЕ / КИНЕСТЕТИЧЕСКИЕ РЕЦЕЛ,
 ЧУВСТВА СЛУХА И РАВНОВЕСИЯ:
 ВОЛОСКОВЫЕ КЛЕТКИ,
 КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ
 АОРТАЛЬНЫЕ И КАРОТИДНЫЕ
 БАРОРЕЦЕПТОРЫ.

КОЖНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ



ВНУТРЕННИЕ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

НОЦИЦЕПТОРЫ:

БОЛЬ: СВОБОДНЫ НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ

ТЕРМОРЕЦЕПТОРЫ:

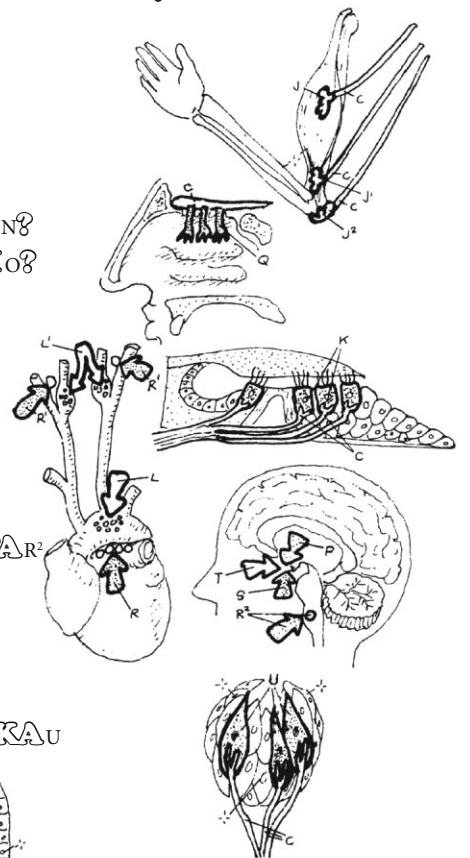
ТЕПЛО: СВОБОДНЫЕ НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ;
 ХОЛОД: СВОБОДНЫЕ НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ;
 ТЕМПЕРАТУРА ВНУТРИ ОРГАНИЗМА:
 ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ ТЕРМОСТАТ

ХЕМОРЕЦЕПТОРЫ:

ЗАПАХ: ОБОНЯТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОНЫ,
 O_2 , CO_2 , H^+ КРОВИ:
 АОРТАЛЬНЫЕ И КАРОТИДНЫЕ ТЕЛЬЦА,
 ХЕМОРЕЦЕПТОРЫ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА,
 ГЛЮКОЗА КРОВИ:
 ГИПОТАЛ. ГЛЮКОРЕЦЕПТОР,
 УРОВНИ ОСМОЛЯРНОСТИ:
 ГИПОТАЛ. ОСМОРЕЦЕПТОР,
 ВКУС: ВКУСОВЫЕ КЛЕТКИ СОСОЧКОВ ЯЗЫКА

ФОТОРЕЦЕПТОРЫ:

СВЕТ: ПАЛОЧКИ И КОЛБОЧКИ



Важной проблемой в физиологии органов чувств является механизм, которым сенсорные рецепторы преобразуют энергию в стимуле (будь то физические, как прикосновение, или химические, как ароматы, стимулы) в общую коммуникацию нервной системы – т.е. нервный импульс. Этот процесс называют *сенсорным преобразованием*. На этом развороте мы изучаем функциональные свойства кожи с сенсорными рецепторами и как они производят сенсорное преобразование.

СЕНСОРНЫЕ НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ ПРЕОБРАЗУЮТ МЕХАНИЧЕСКИЕ СТИМУЛЫ

Тельца Пачини являются сенсорными рецепторами – "органами", или тельцами, находящимися в глубоких слоях кожи, а также в висцеральных тканях. Они, как полагают, являются механическими рецепторами, чувствительными к таким стимулам, как *давление* и *вибрация*. Каждое тельце Пачини состоит из нервного окончания миелинизированного сенсорного волокна, обернутого в волокнистую капсулу соединительной ткани. Нервное окончание является модифицированным дендритом и чувствительным датчиком механической энергии. После выхода из капсулы оно непрерывно и является миелинизированным сенсорным волокном (аксоном) с перехватами Ранвье (разворот 18).

Механические стимулы давления заявляют о себе на поверхности кожи, приводя к стимуляции основных телец Пачини. Так как они глубоко в коже, только сильные стимулы, как, например, произведенное стимулами давления, могут активировать их. Таким образом, тельца Пачини являются датчиками давления. Многочисленные слои волокон соединительной ткани, составляющих капсулу, действуют как подушки. Они защищают нервное окончание от стимулов мягкого прикосновения и помогают распределять механические волны деформации ко всем частям нервного окончания. Эти волны наконец достигают мембраны нервного окончания и активируют чувствительные к растяжению белки механорецептора, взаимодействуя с натриевыми каналами. В результате ионы натрия входят в клетку и деполяризуют мембрану нервного окончания, создавая местный рецепторный потенциал.

РЕЦЕПТОРНЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ СЛУЖАТ СРЕДОЙ ДЛЯ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ СТИМУЛОВ

Рецепторный потенциал, также называемый генераторным потенциалом, потому что генерирует импульс нерва в смежном аксоне, является типом *локальных ответов*. В отличие от *потенциалов действия*, происходящих только в аксонах и повинующихся закону "все или ничего" (разворот 17), рецепторные потенциалы, как все локальные потенциалы, показывают переменные амплитуды в ответ на изменение в силе стимула; чем сильнее стимул, тем больше ионов натрия входит в окончание и выше амплитуда потенциала рецептора.

Пока длится рецепторный потенциал, электрические токи идут между нервным окончанием и смежным перехватом Ранвье, начиная с внутренней части стимула действия нервного окончания как положительного полюса, в то время как внутренняя часть первого узла, будучи в покое, действует как отрицательный полюс. Сила этого тока пропорциональна амплитуде рецепторного потенциала. Как только ток достигает порога возбуждения перехвата, перехват производит потенциал действия, проводящийся по миелинизированному сенсорному волокну.

ЧАСТОТА ИМПУЛЬСОВ В ЧУВСТВИТЕЛЬНОМ ВОЛОКНЕ ПРОПОРЦИОНАЛЬНА ИНТЕНСИВНОСТИ СТИМУЛА

Первый перехват Ранвье продолжает генерировать потенциалы действия, пока длится рецепторный потенциал. Амплитуда рецепторного потенциала, будучи пропорциональной *силе стимула*, также определяет частоту (число/секунда) нервного импульса. Это отношение формирует обоснование из кодирования частоты сенсорных сообщений. Т.е. чем сильнее стимул, тем выше частота импульсов в чувствительном нерве. Так ЦНС обнаруживает изменения в интенсивности стимула.

Подкрепление рецепторов. Если интенсивность стимула продолжает увеличиваться, вызывая более обширное вдавливание кожи, в то время как достигнута максимальная частота выброса отделения нервного волокна, тогда активируются смежные тельца: сначала те, которые принадлежат той же сенсорной единице, а затем те, которые принадлежат соседним сенсорным нейронам (единицам). Это называют подкреплением рецепторов.

НЕКОТОРЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ДЕМОНСТРИРУЮТ АДАПТАЦИЮ, ДРУГИЕ – НЕТ

Много рецепторов снижают или вовсе прекращают активацию, даже если стимул продолжает применяться. Их называют *быстро адаптирующимися* рецепторами. Напротив, медленно адаптирующиеся рецепторы продолжают срабатывать по всей продолжительности стимуляции с такой же или несколько более низкой активностью. Рецепторы для тончайшего прикосновения и давления (например, сплетения корня волос и тельца Пачини) быстро адаптируются; механорецепторы сустава и мышцы, служащие проприоцепторами и кинестетическими рецепторами соответственно, медленно адаптируются.

Рецепторы боли, по очевидным связанным с выживанием причинам, проявляют мало адаптации. Адаптация рецептора помогает увеличить осязательную дискриминацию. Благодаря адаптации рецептора мы обычно быстро забываем о наличии одежды, несмотря на то, что мы чувствуем ее, когда мы только надеваем, и снова, на краткое время, каждый раз, когда движемся. Адаптация рецептора может произойти из-за упругих свойств волокон соединительной ткани, охватывающих нервное окончание, как в капсуле тельца Пачини.

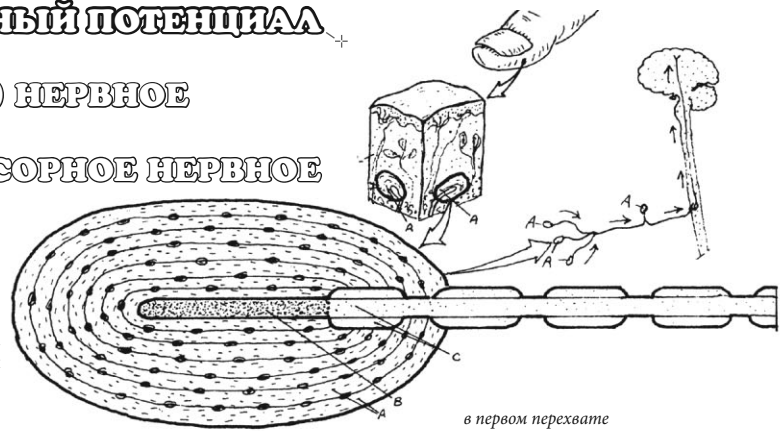
ЗАДАНИЯ: Буквенное обозначение А должно быть того же цвета, как у передатчика (В) на предыдущей странице. Потенциал действия (С) на обоих разворотах должен быть одного цвета. Используйте темные цвета для D и E.

1. Начните с верхних диаграмм и трех стадий сенсорного преобразования. Отметьте, что на стадии 1 символы положительных и отрицательных зарядов покрашены теми же цветами, что и фон, тогда как на шагах 2 и 3 они могут быть и вовсе закрашены. Если да, то положительные заряды получает тот же цвет, что и Na^+ (D).

2. На нижней врезке покрасьте вертикальный столбец коротких полосок на левых полях, что символизирует частоту потенциалов действия, и отметьте, что у пяти длинных стрелок, представляющих различные рецепторы, светлые линии показаны для демонстрации частоты потенциалов действия (необязательно закрашивать эти линии, главное – закрасить стрелочки).

ТРАНСДУКЦИЯ И РЕЦЕПТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ТЕЛЦЕ ПАЧИНИ ОБНАЖЕННОЕ (СВОБОДНОЕ) НЕРВНОЕ ОКОНЧАНИЕ (ДЕНДРИТ) В МИЕЛИНИЗИРОВАННОЕ СЕНСОРНОЕ НЕРВНОЕ ВОЛОКНО (АКСОН) С

Тельца Пачини, находящиеся в глубоких слоях кожи, преобразуют (транслируют) давление (механические стимулы) в электрические сигналы нерва. Каждая частица состоит из окончания чувствительного нерва, присоединенного к миелинизированному аксону, и окружена капсулой соединительной ткани. Только нервное окончание, действующее как модифицированный дендрит (восприимчивый элемент) сенсорного нейрона, является реальным датчиком, преобразуя механическую энергию в сигналы нерва.

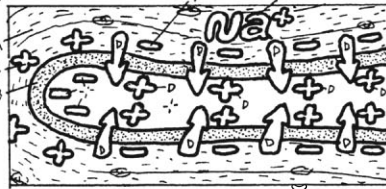


в первом перехвате



Давление на кожу растягивает слои волокна капсулы, деформируя мембрану нервного окончания (1). Раздражение увеличивает мембранную проницаемость для Na^+ , который входит в клетку, деполяризуя мембрану (2) и создавая рецепторный потенциал на мембране нервного окончания. Этот потенциал создает генераторный ток между областью нервного окончания и первым перехватом Ранье в смежном аксоне (3). Когда стимул будет достаточно силен (т.е. достигнет порога), ток вызовет потенциалы действия в перехвате, проводящиеся к центральной нервной системе сенсорными волокнами.

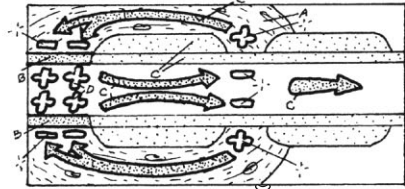
2 Na^+ ПРоницаемость А



РЕЦЕПТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ В

в нервном окончании

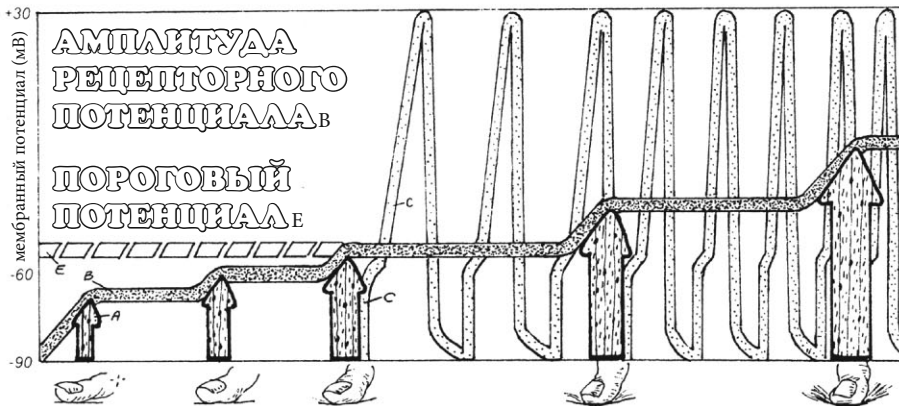
3 ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ С



НЕРВНЫЙ ИМПУЛЬС С

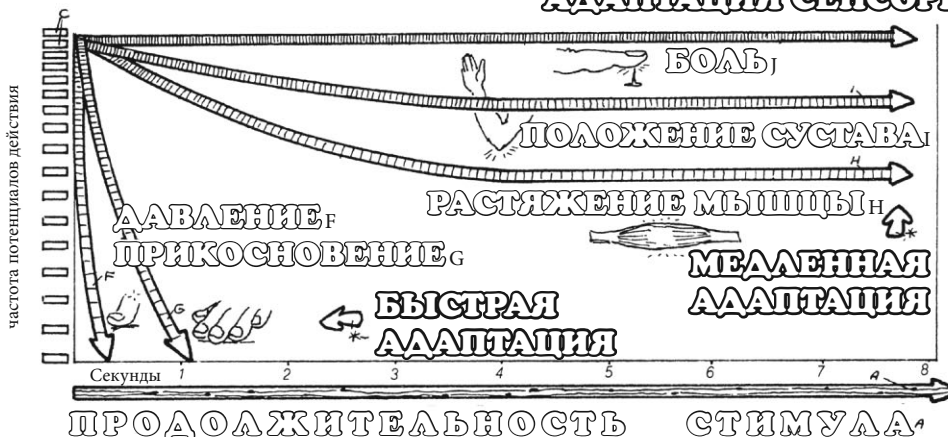
преобразование в ЦНС

СИЛА СТИМУЛА И ЧАСТОТА НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА С



Амплитуда (размер, сила) рецепторного потенциала (в милливольтгах) увеличивается пропорционально силе стимула. При пороговой интенсивности аксон генерирует потенциал действия. Дальнейшее увеличение амплитуды увеличивает частоту активации сенсорного волокна. Таким образом, функция телец Пачини должна преобразовывать континуум механических стимулов, отличающихся энергией, в модульный код частоты. Сигнальная передача кодом частоты является фундаментальным свойством нервных волокон в сенсорных и моторных системах.

АДАПТАЦИЯ СЕНСОРНОГО РЕЦЕПТОРА



Адаптация рецептора происходит, когда чувствительность рецепторов или активация уменьшается или прекращается при продолжительном действии стимула. Некоторые рецепторы адаптируются быстро, такие как рецепторы тонкого прикосновения и прессорецепторы (диски Меркеля, сплетения корня волос, тельца Пачини). Адаптация рецептора увеличивает осязательную дискриминацию. Рецепторы боли (ноцицепторы) в коже и проприорецепторы мышц и суставов адаптируются очень медленно. Боль обычно сигнализирует дискомфорт или опасность и должна привлекать внимание, следовательно, у организма есть потребность в постоянной осведомленности о ней.

Как только сенсорные стимулы преобразуются в сигналы нерва, о них общается центральной нервной системе по проводящим *чувствительным нервам* – т.е. волокнам основных *сенсорных нейронов*. Тела этих нейронов находятся в *ганглии заднего корешка*. В спинном мозгу эти ганглии связаны с задними корешками.

СЕНСОРНЫЕ НЕЙРОНЫ ФУНКЦИОНИРУЮТ КАК ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СЕНСОРНЫЕ ЕДИНИЦЫ

Сенсорные нейроны являются *псевдоуниполярными нейронами*; активность появляется из тела нейрона и раздваивается в периферические и центральные сегменты. Периферический сегмент, принося сенсорные сигналы к телу нейрона, когда-то рассматривали как дендрит, а централизованно направленный сегмент – как аксон. Фактически истинный дендрит сенсорного нейрона является лишь коротким *нервным окончанием* периферического сегмента, служа датчиком рецептора; остающиеся сегменты волокна сенсорного нейрона все показывают структурные и функциональные свойства аксона, такие как миелиновые и потенциалы действия. Основным сенсорный нейрон, его волокна и все *периферические* и центральные ветвления и центральные синаптические терминалы составляют *сенсорную единицу*. Таким образом, периферии тела служат многочисленные независимые сенсорные единицы, проводящие различные соматические сенсорные сообщения к центральной нервной системе.

РЕЦЕПТИВНЫЕ ПОЛЯ (РП) СЕНСОРНЫХ ЕДИНИЦ КОЖИ КРУГОВЫЕ

Определенную область кожи (или любую другую часть тела), служащую сенсорной единицей, называют *рецептивным полем* (РП) этой единицы. Поскольку периферические ветвления сенсорных волокон в коже имеют лучевую структуру, РП сенсорных единиц имеют круглую форму. Когда периферические отделения двух смежных сенсорных единиц находятся далеко друг от друга, стимулы, воздействующие на РП одной единицы, не активируют смежную единицу. Если отделения двух смежных единиц иннервируют общую зону цели, то РП будут накладываться. РП перекрывания обеспечивают основание для сложного анализа и интеграции сенсорной единицы, потому что стимулы, воздействующие на РП одной единицы, также вывяжут импульсы в смежных единицах, хотя и в разной степени. Эта отличительная активность обнаруживается нейронами центральной нервной системы и формирует одну из основ для тончайшей осязательной дискриминации, как это бывает в подушечках пальцев.

КОЖА НЕ РАВНОМЕРНО ПОКРЫТА ТАКТИЛЬНЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ

У людей замечательные осязательные способности (чувствительность к прикосновению и различение). Различные области кожи обнаруживают различные осязательные мощности. *Подушечки пальцев, зубы, половые органы и кончик языка* являются наиболее чувствительными областями, в то время как спина наименее чувствительна. Осязательные сенсорные навыки могут быть разделены на две категории: *различение интенсивности и пространственное различие*. Дискриминация интенсивности (чувствительность) относится к способности судить о *силе стимула*; пространственная дискриминация включает способность дифференцировать *местоположение приложения стимулов*.

Тактильная чувствительность и порог. Чтобы проверить дискриминацию интенсивности, осуществляется резко ограниченное надавливание на поверхность кожи, пока человек хотя бы едва-едва не начинает его чувствовать. Это – *осязательный порог*, измеряющийся глубиной вдавливания

кожи. Эта глубина дает количественные показатели осязательной чувствительности. Кончик языка в этом отношении является самой чувствительной областью тела, далее идут кончики пальцев, в которых может быть обнаружено уже 6 микрон (расстояние точек прикосновения). В ладони этот порог в четыре раза выше, в то время как в руках, туловище и ногах это в десять—двадцать раз выше. Обратите внимание, что высокие пороговые значения означают низкую чувствительность. Поэтому самая высокая осязательная чувствительность связана с кончиками пальцев, используемыми, чтобы исследовать среду, и с кончиком языка, используемым, чтобы пробовать тип и структуру пищи.

Пространственное различие прикосновения. Кончики пальцев также обнаруживают самую высокую пространственную способность *дискриминации прикосновения*. Это оценивается *тестом на различение на две точки*, в котором кончики браншей штангенциркуля упираются в кожу, а расстояние между браншами уменьшается, пока человек не начинает ощущать только *одну точку* вместо двух. Это *минимальное отделимое расстояние*, или "предел" является индексом пространственной дискриминации: чем меньше это расстояние, тем выше дискриминация. Значение предела является самым узким в кончиках пальцев (1–2 мм) и самым широким в спине (до 70 мм).

ЧИСЛО ЕДИНИЦ, РАЗМЕР И ПЕРЕКРЫТИЕ РП ОПРЕДЕЛЯЮТ ВОЗМОЖНОСТИ ТАКТИЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Нейронное обеспечение отличительной осязательной чувствительности и дискриминации заключено частично в числе сенсорных единиц и отделений на область единицы кожи. Кончики пальцев содержат намного больше единиц, чем спина. Поэтому стимулы одной силы (порождение той же силы вдавливания кожи) активируют больше сенсорных единиц на кончике пальца, чем на спине. Конвергенция (развороты 87; 93) основных афферентов от единиц кончика пальца на спинные сенсорные клетки реле также выше в чувствительных областях. В результате клетки центральной нервной системы могут быть активированы очень слабыми стимулами, относящимися к кончику пальца, но не к спине.

Важность размера и перекрытия РП. Нейронное обеспечение пространственной дискриминации состоит в размере и степени наложения в РП. В кончиках пальцев РП являются маленькими, а степень наложения – высокой; противоположное верно для спины или ног. Поэтому в кончиках пальцев даже два близко находящихся стимула, вероятно, активируют две различных сенсорных единицы, так как одна точка воздействует на РП одной единицы, а вторая точка – на РП другой единицы. Пока нейрон центральной нервной системы получает сообщения от двух отдельных сенсорных единиц, две точки можно отличить. Если оба сообщения приходятся на стимулы пункта РП одной единицы, только одна точка будет воспринята.

Активность дифференцированных единиц и латеральное торможение. Высокая степень наложения РП в кончиках пальцев также обеспечивает другую возможность дискриминации. Например, если стимул воздействует на центр РП единицы, эта единица активируется максимально. Из-за наложения РП тот же стимул активирует периферию РП смежной единицы. Но активация второй единицы будет более слабой, так как простимулирована только периферия. Этот отличительный тип активности между двумя соседними единицами обнаруживается нейронами центральной нервной системы и формирует *латеральное торможение*, служащее, чтобы показать контраст и улучшить сенсорную дискриминацию.

ЗАДАНИЯ: Сделайте А, G и I темными.

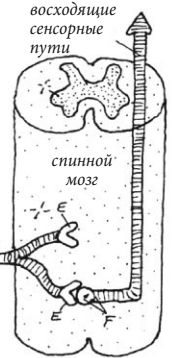
1. Начните с сенсорной единицы вверху разворота.
2. Начните с иллюстрации, на которой изображены РП. Отметьте многочисленные вертикальные полосы (С) вдоль аксона. Вот сколько импульсов идет по аксону! Тела нервных клеток опущены вынужденным упрощением.

3. Раскрасьте примеры двух форм тактильного различения: пространственное и силовое. Раскрасьте точки приложения браншей циркуля для демонстрации этих измерений.
4. Раскрасьте феномен латерального торможения. Отметьте ломаную линию тормозного нейрона (I) в спинном мозге и точечные линии, показывающие тормозные восходящие сенсорные пути.

СОМАТИЧЕСКИЙ (АФФЕРЕНТНЫЙ) СЕНСОРНЫЙ НЕЙРОН

СЕНСОРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ А
 КОНЦЕВАЯ ВЕТВЬ В
 ЧУВСТВИТЕЛЬНОЕ ВОЛОКНО (АКСОН) С
 ТЕЛО НЕЙРОНА Д
 ЦЕНТРАЛЬНАЯ ТЕРМИНАЛЬ Е

Основные соматические приводящие (сенсорные) нейроны имеют единственный длинный периферический конец, пересекающий пределы периферического нерва и расширяющийся рядом со своим целевым органом (кожа, суставы, мышечные веретена, сухожилия, зубы, язык и т.д.) или где-то недалеко. Центральный конец входит в спинной мозг или ствол мозга к синапсу с центральными нейронами реле. Единственный сенсорный нейрон с его периферическим концом и центральными терминалями называют сенсорной единицей (СЕ). Определенную периферическую область, которой служит СЕ, называют рецептивным полем (РП) единицы.

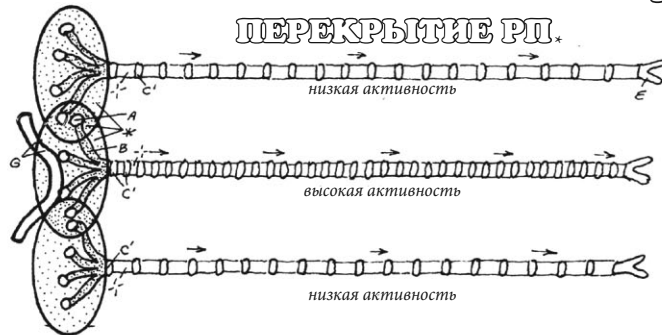


НЕРВНЫЕ ПУТИ F



РЕЦЕПТИВНЫЕ ПОЛЯ (РП) СТИМУЛИРУЮЩИЙ, НЕРВНЫЙ ИМПУЛЬС С

Рецептивные поля (РП) соседних сенсорных единиц (СЕ) в коже могут быть отдельными или накладываться. Стимуляция в пределах каждого РП отделяется, вызывает активность импульса только в соответствующей СЕ; стимулы, находящиеся в пределах перекрывающихся РП, вызовут активность во всех участвующих единицах. Однако, как показано справа, когда осязательный стимул активирует больше отделений одной единицы, чем другой, активность импульса в этой единице будет соответственно выше, чем в смежных единицах.



ТАКТИЛЬНОЕ РАЗЛИЧЕНИЕ

Осязательная чувствительность определенной части кожи прямо пропорциональна числу иннервирующих СЕ этой области, а также степени наложения РП в пределах этих СЕ. Чувствительность обычно обратно пропорционально связана с размером РП. Таким образом, кончики пальцев, со многими СЕ и маленьким перекрытием РП, намного более чувствительны, чем кожа на спине, имеющая большие, отдельные РП.

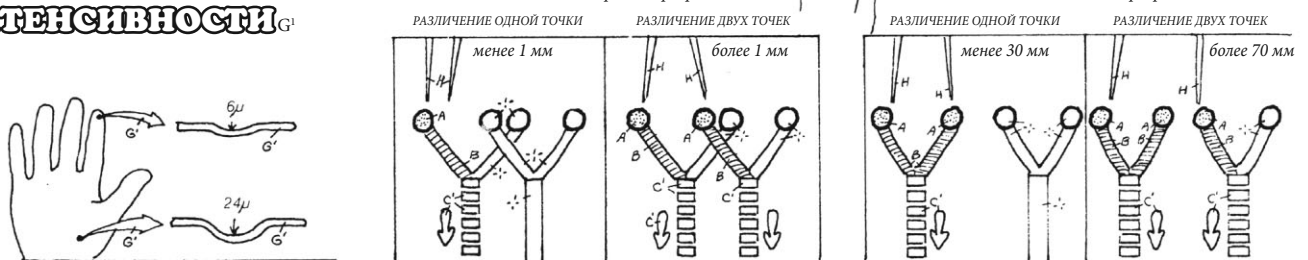
Пространственная дискриминация: в тесте на различение на две точки пространственная отличительная способность кожи определяется путем измерения минимального отделимого расстояния между двумя осязательными пунктами стимулов. Кончик языка, кончики пальцев и губы имеют высокий рейтинг этой способности (1-3-миллиметровый предел); тыльная сторона кистей рук, спина и ноги занимают низкие места (50-100 мм).

Дискриминация интенсивности: чувствительные области также лучше способны отличить различия в интенсивности осязательных стимулов. Вдавливания в 6 микрон на кончике пальца достаточно, чтобы вызвать ощущение. Этот порог в четыре раза выше в кисти.

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ (2-ТОЧЕЧНОЕ) РАЗЛИЧИЕ Н

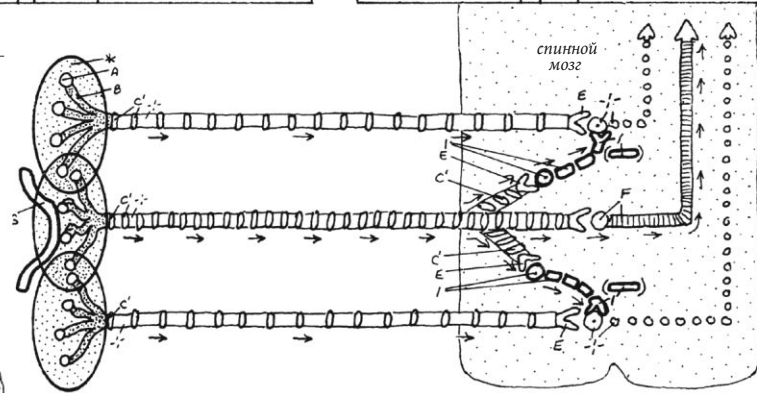


РАЗЛИЧИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ G



ЛАТЕРАЛЬНОЕ ТОРМОЖЕНИЕ ТОРМОЗНОЙ НЕЙРОН

В СЕ с перекрытием РП, когда активность в одной СЕ выше, чем в смежных единицах (например, благодаря вовлечению большего числа периферических отделений главной СЕ), сигнальная передача от менее активных соседних единиц до нейронов центральной нервной системы подавляется торможением их синапсов. Это латеральное торможение служит, чтобы улучшить контраст и различение.



Каждый сенсорный тип рецепторов специализирован, чтобы в основном отвечать на один тип стимула, затем преобразующегося в потенциалы действия датчиком рецептора и передающегося центральной нервной системе (как залпы импульсов нерва) по нервными волокнами от рецептора. Так как все сенсорные волокна, прибывающие от разнообразных типов рецепторов, используют один и тот же код для коммуникации (потенциалы действия), то как центральная нервная система дифференцируется между этими различными сенсорными методиками? Например, каким образом холодное ощущение чувствуется не так, как высокая температура, или как отличают боль от прикосновения, а прикосновение – от давления? В этом разделе мы рассматриваем функциональную сегрегацию соматических сенсорных модальностей и канализирование сенсорных сигналов от различных проводящих путей и синаптических станций спинного и головного мозга. Такая сегрегация и канализирование являются одним из средств, которыми центральная нервная система может дифференцироваться между модальностями.

МОДАЛЬНОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНО СЕГРЕГИРОВАННЫ В СЕНСОРНЫХ НЕРВАХ

Если мы анализируем единственное нервное волокно из тысяч находящихся в чувствительном нерве и делаем запись его активности, то находим, что самое большое увеличение его активности происходит, когда определенный тип стимула применен к окончанию рецептора. Этот *соответствующий стимул* может быть прикосновением, болью, температурой и т.д. Если мы стимулируем это волокно электрически, оно сообщает только об ощущении, связанном с соответствующим стимулом. Обобщение, что каждое волокно чувствительного нерва проводит сигналы относительно только одного типа сенсорной модальности (по-видимому, потому что оно связано только с одним определенным типом рецептора), назвали "доктриной определенных энергий нерва", также сохраняющейся для сенсорных проводящих путей в пределах центральной нервной системы. Этот принцип и специфичность сенсорных рецепторов, а также функциональные свойства чувствительной зоны коры головного мозга будут обсуждаться на следующем развороте (93) и являются важными основами для того, как сенсорные модальности функционально дифференцируются в нервной системе.

В пределах ствола чувствительного нерва (или пучка) различные типы волокна несут сигналы, связанные с различными сенсорными модальностями. В целом сигналы, связанные с модальностями грубого *осознания* (ноцицептивная) боли и (тепловая) температуры, передаются по немиелинизированным волокнам малого диаметра (тип С). Тела нейронов этих волокон, расположенные в дорсальных рогах, в ганглиях, являются маленькими, и их центральные терминали используют пептидные медиаторы, высвобождаемые в спинном мозгу (например, вещество Р в болевых волокнах) (разворот 94). Сигналы, передающие тонкое прикосновение и давление, а также проприоцептивные модальности (от суставов и мышц) несут информацию о голоде, это большого диаметра миелинизированные волокна (тип А) с крупными телами нейронов.

РАЗЛИЧНЫЕ МОДАЛЬНОСТИ ИДУТ ВВЕРХ ПО СПЕЦИФИЧЕСКИМ СПИННОМОЗГОВЫМ ПУТЯМ

После входа в спинной мозг различные сенсорные волокна разделяются на две категории. Тонкие волокна, несущие боль, температуру и грубые осязательные ощущения, коллективно называемые *недискриминантными* модальностями, заканчиваются в заднем роге спинного мозга, где они образуют синапсы с клетками реле второго порядка.

Спинальные пути для проведения информации о боли, температуре и грубых прикосновениях. Волокна клеток реле *пересекают* среднюю линию и входят в белое вещество противоположной стороны, чтобы подняться по *спиноталамическим* путям к головному мозгу. Этот путь имеет два главных подразделения: болевые и температурные модальности передаются отдельно в латеральном подразделении, а грубые осязательные волокна связаны в *предшествующем* (вентральном) подразделении.

Может происходить дальнейшая сегрегация волокон в пределах этих

СОМАТИЧЕСКИЕ СЕНСОРНЫЕ ПУТИ

определенных проводящих путей, так, чтобы болевые и температурные волокна далее были разделены. Спинальные пути заканчиваются в определенной области (ядре) *таламуса*, крупнейшего подкоркового сенсорного центра реле/интеграции в головном мозгу. Спинальные пути и связанные модальности представляют основную и самую древнюю соматическую сенсорную систему всех позвоночных.

Дорсальные колонки для прикосновения, давления и проприоцепции. Большие миелинизированные сенсорные волокна, несущие модальности тонкого прикосновения, давления и кинестезии (*отличительное осязание*), входят в спинной мозг, но не заканчиваются в дорсальном роге. Вместо этого они поднимаются, без пресечения сенсорных проводящих путей *дорсальных (задних) колонок*, чтобы закончиться в продолговатом мозгу, где они имеют свой первый синапс. Аксоны чувствительных клеток второго порядка пересекают среднюю линию и поднимаются по путям в *среднем лемниске*, чтобы закончиться в той же области таламуса, где и спинальные волокна. Систему дорсальной колонки-лемниска называют *дискриминантным осязательным* путем, потому что такие важные сенсорные качества точной локализации (источника стимула), двучечная дискриминация, тонкое прикосновение, колебания, стереогнозис (распознавание объектов манипуляцией) и положение конечности/тела в пространстве – все это передается по этой системе. Поражения в этом пути выборочно ухудшают эти сенсорные способности. Филогенетически система дорсальных колонок является более новой соматической сенсорной системой, хорошо развитой у приматов и людей и плохо развитой или отсутствующей у более простых видов.

ТАЛАМИЧЕСКИЕ ПРОЕКЦИИ ПЕРЕДАЮТ СИГНАЛЫ В СЕНСОРНУЮ КОРУ

От таламуса идут нейроны третьего порядка, формирующие волокна *соматической (или таламической) лучистости*, которые формируют проекции в чувствительной зоне коры *головного мозга* (основной соматической чувствительной зоне коры головного мозга), расположенной в *постцентральной извилине*. Все время по синаптическому ретрансляционным станциям – т.е. по дорсальному рогу, продолговатому мозгу и таламусу – сенсорные импульсы фильтруются и объединяются так, чтобы сообщения, прибывающие в чувствительную зону коры головного мозга, уже претерпели определенную обработку для точной настройки. Этим процессом точной настройки частично управляет чувствительная зона коры головного мозга, посылающая определенные *нисходящие сенсорные* волокна контроля в подкорковые ретрансляционные станции, чтобы отрегулировать качество и число сообщений, прибывающих в кору (схемы регуляции с обратной связью). Окончательный анализ сенсорных сообщений нейронами чувствительной зоны коры головного мозга является предметом обсуждения на следующем развороте (93).

СЕНСОРНЫЕ ВХОДЫ НА СПИННОМОЗГОВЫЕ МОТОРНЫЕ ЦЕНТРЫ ОПРЕДЕЛЯЮТ РЕФЛЕКТОРНЫЙ ОТВЕТ

Главная функция соматических сенсорных афферентов от кожи, суставов и мышц должна активировать спинальные рефлексы (разворот 95). Это достигается коллатеральными или главными отделениями основных афферентов, поскольку они входят в спинной мозг. Они формируют синапсы со спинальными вставочными нейронами, которые будут в свою очередь образовывать синапсы со спинальными мотонейронами, чтобы сформировать моторные рефлекторные дуги. Ноцицептивные волокна, несущие сигналы боли, здесь играют решающую роль из-за их защитных функций, но информация от других модальностей также необходима для адекватной регуляции рефлекторных реакций.

Активация двигательных центров ствола мозга и ретикулярной формации. На своем пути к головному мозгу восходящие сенсорные волокна посылают *коллатеральные ответвления* в моторные центры среднего мозга, чтобы повлиять на произвольную моторную активность, и к центрам в ретикулярной формации, чтобы повлиять на сон и бодрствование (разворот 106), на активацию, внимание и центральное торможение боли (разворот 94).

ЗАДАНИЯ: F, G, H и J должны быть темными.

1. Перед раскрашиванием нервов и путей раскрасьте структуры А-Е вдоль их мест расположения на человеке. Потом, начав с изображения кожи в нижнем левом углу, раскрасьте различные рецепторы и их сенсорные нейроны (F-H), а затем

перейдите к различным восходящим путям (F'-H'), берущим начало в спинном мозгу.

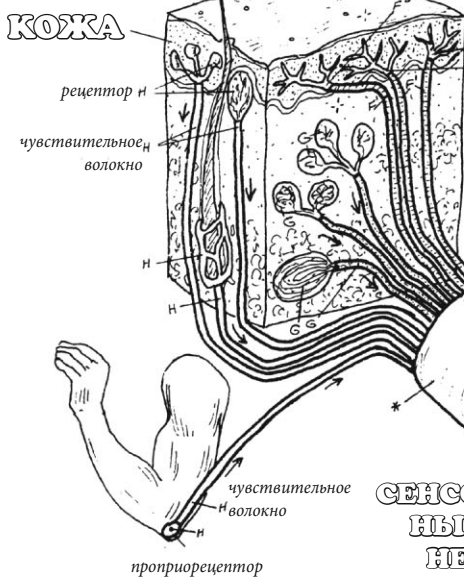
2. Завершив работу с путями, раскрасьте название перекреста (J) в центре и две стрелки, обнаруживающие места перекреста.
3. Вверху раскрасьте нисходящий контроль.

СЕНСОРНАЯ КОРА А
ТАЛАМУС В
СРЕДНИЙ МОЗГ С
ПРОДОЛГОВАТЫЙ МОЗГ Д
СПИНОЙ МОЗГ Е
БОЛЬ, ТЕПЛО И ХОЛОД: F
ЛАТЕРАЛЬНЫЙ
СПИНОТАЛАМИЧЕСКИЙ ПУТЬ F'
ГРУБАЯ ТАКТИЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ: G
ПЕРЕДНИЙ СПИНОТАЛАМИЧЕСКИЙ
ПУТЬ G'

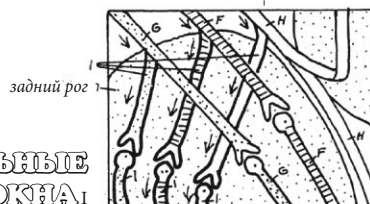
Болевые, тепловые и грубые осязательные ощущения проводятся тонким немиелинизированным (типа С) волокном. Заканчиваясь в дорсальных рогах, эти волокна образуют синапсы с клетками реле, пересекающими среднюю линию и поднимающимися к головному мозгу через спиноталамические проводящие пути (боль и температура – через боковое подразделение; осязание – через переднее подразделение), к синапсу в таламусе. В среднем мозгу и ретикулярной формации коллатеральные синапсы сделаны для моторных рефлексов среднего мозга и активации соответственно. Синапсы в таламусе объединяются и переключают сенсорные сигналы к соматической чувствительной зоне коры головного мозга для более точного восприятия. Чувства, произведенные этой системой проектирования, грубы и не точны.

ДИСКРИМИНАТИВНАЯ ТАКТИЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ Н
ТОНКИЕ ТАКТИЛЬНЫЕ ОЩУЩЕНИЯ И ЕДВА ЗАМЕТНОЕ ДАВЛЕНИЕ 2-ТОЧЕЧНОЕ РАЗЛИЧЕНИЕ ВИБРАЦИЯ
ИЛИ ПРОПРИОРЕЦЕПЦИЯ: Н
ПУТИ ЗАДНИХ КОЛОННОК Н'

Сигналы дискриминативного осязания (тонкое прикосновение, давление, вибрация, дискриминация на две точки), а также кинестетические и проприоцептивные ощущения (положение конечности и тела) проводятся толстым миелинизированным (тип А) волокном. После отправки коллатералей к дорсальному рогу для рефлексов главные центральные пути поднимаются в дорсальных колонках к синапсу в продолговатом мозгу. Клетки реле пересекают среднюю линию и формируют путь среднего лемниска, поднимающийся к таламусу. Таламические волокна (соматическая радиация) проецируются в соматической чувствительной зоне коры головного мозга (постцентральная извилина). Эта система ответственна за тонкую осязательную дискриминацию при точной локализации стимула в теле и коже, а также за образ тела и его положение.

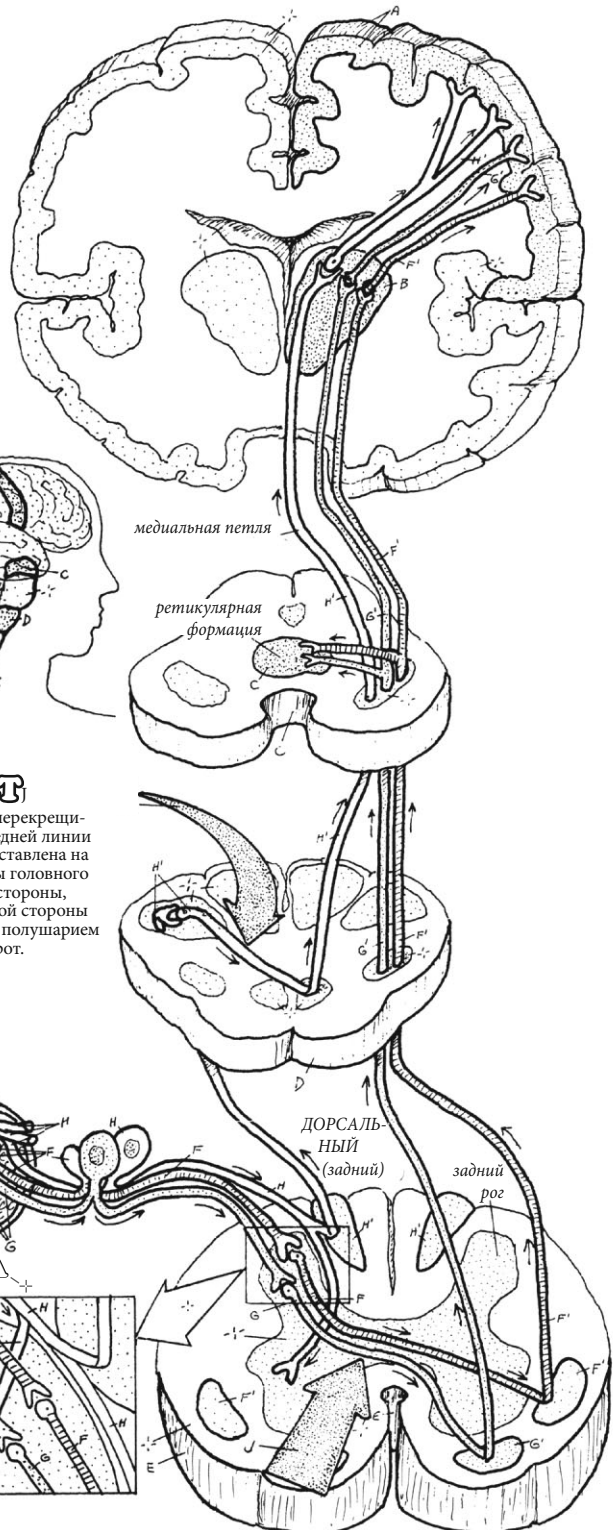


ПЕРЕКРЕСТ
ИЗ-ЗА ПЕРЕСЕКАЮЩЕГОСЯ (ПЕРЕКРЕЩИВАЮЩЕГОСЯ) ВОЛОКОН В СРЕДНЕЙ ЛИНИИ КАЖДАЯ СТОРОНА ТЕЛА ПРЕДСТАВЛЕНА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ЗОНЕ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРОТИВОПОЛОЖНОЙ СТОРОНЫ, ТАК, ЧТО ОЩУЩЕНИЯ ОТ ЛЕВОЙ СТОРОНЫ ВОСПРИНИМАЮТСЯ ПРАВЫМ ПОЛУШАРИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА, И НАОБОРОТ.



НИСХОДЯЩИЙ КОНТРОЛЬ К

Спуск по волокнам от чувствительной зоны коры головного мозга через возбуждающие и подавляющие синапсы управляет вводом возрастания от более низких ретрансляционных станций (костный мозг, таламус), чтобы точно настроить соматическое сенсорное восприятие и улучшить его качество.



Основная чувствительная зона коры головного мозга обнаруживает точный источник и воспринимает определенные качества различных сенсорных стимулов. Повреждение чувствительной зоны коры головного мозга ухудшает осязательную и пространственную дискриминацию и потерю способности идентифицировать объекты одной только манипуляцией (*стереогнозис*).

СЕНСОРНАЯ КОРА ИМЕЕТ СОМАТОТОПИЧЕСКУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ
Соматотопическая карта (представительство поверхности тела в коре) может быть получена, если, например, картирован сенсорный корковый пункт, возбуждающийся при воздействии на отдельные волоски на шкуре животного. Эта карта позволяет головному мозгу локализовать источники стимулов.

Человеческая соматотопическая карта (сенсорный гомункулус). Подобная сенсорная карта для человека была получена канадским нейрохирургом Пенфилдом в 1951 году. Работая с пациентами в сознании, во время операции на головном мозге он стимулировал чувствительную зону коры головного мозга постцентральной извилины умеренным электрическим током. Эта процедура является безболезненной, так как головной мозг не имеет рецепторов боли. Пациенты сообщали об осязательных ощущениях в различных частях (например, в пальцах ног и рук или на спине) в зависимости от точек стимуляции в коре. Соединяя эти точки, Пенфилд отметил представительства различных частей тела в чувствительной зоне коры головного мозга, и получился сенсорный "гомункулус" (картинка, напоминающая человека, но скорее его гротескная карикатура; гомункулуса, как известно, пытались вырастить в лаборатории некоторые алхимики в старину). Ноги представлены на скрытой средней части постцентральной извилины, туловище – на вершине, а руки, кисти и голова – на большей боковой поверхности. Из-за пересечения проводящих путей левая сторона тела представлена в правом полушарии; правая сторона – в левом полушарии.

У кистей и лица необычайно высокая доля в представительстве на коре. Человеческий сенсорный гомункулус обнаруживает важные искажения в двух отношениях. Во-первых, область для рук вставляется между областями для головы и туловища. Во-вторых, область коры головного мозга, представляющая тело, руки и лицо, совершенно не пропорциональна размеру данных частей организма. В области рук пальцы и большой палец имеют независимое представление, причем больше всего отводится на указательный палец. Область губ и языка (околоротовая) являются очень большими. Степень области чувствительной зоны коры головного мозга, посвященной части тела, пропорциональна сенсорной иннервации этой части, плотности рецепторов там, осязательной чувствительности и мастерству дискриминации, но точно не его физическому размеру.

Добавочные сенсорные области. В дополнение к главной чувствительной зоне коры головного мозга, называемой первичной (I), меньшая дополнительная соматотопическая сенсорная карта – вторичная (II) может быть найдена в верхней стенке сильвиевой борозды между теменной и височной долями, но это менее хорошо организовано функционально. Нейроны вторичных зон получают свой вход в основном от нейронов первичных зон. Поражения во вторичных зонах приводят к дефицитам в осязательном обучении, но не в осязательном ощущении.

Пластичность сенсорной карты. Несмотря на то, что сенсорная карта (первичная) обычно фиксированная, она может измениться в ответ на повреждение и в ответ на научение и активность. Эксперименты на приматах показали, что, если нерв к пальцу разрезан, область чувствительной зоны коры головного мозга, связанная с денервированным пальцем, становится чувствительной к стимулам от смежных пальцев. Кроме того, если палец чрезмерно и избирательно используется в определенных квалифицированных осязательных задачах, сенсорная область коры головного мозга к этому пальцу расширяется. Эти наблюдения показывают, что зрелая чувствительная зона коры головного мозга является пластичной и модифицируемой.

ЗАДАНИЯ: Используйте темный цвет для W (корковые нейроны).

1. Начните сверху, где двумя рисунками показан таламус (C), спрятанный глубоко под тонким слоем коры (A).
2. Закрасьте представительство частей тела на сенсорной коре. Также закрасьте гомункулус, это то, как выглядел бы человек, будь его части тела пропорциональны своим соответствиям на коре больших полушарий головного мозга. Отметьте, что две секции коры остаются серыми, поскольку представляют глотку и внутрибрюшные структуры, а они не показаны.

НЕЙРОНЫ СЕНСОРНОЙ КОРЫ ОРГАНИЗОВАНЫ В СЛОИ И КОЛОНКИ

Чувствительная зона коры головного мозга состоит из шести слоев, параллельных корковой поверхности и пронумерованных сверху вниз. Большие и маленькие пирамидные нейроны, а также звездчатые и веретенообразные нейроны находятся в различных слоях. Нейроны слоя IV получают сенсорные входы; те же, что в слоях V и VI, являются выходными нейронами, проецирующими реле и сигналы регуляции с обратной связью в другие области центральной нервной системы. Меньшие нейроны слоев II и III служат местными вставочными нейронами, соединяющими смежные области коры головного мозга.

Когда микроэлектрод для записи электрических потенциалов (реакции) одиночных корковых нейронов вставляется перпендикулярно коре на корковую поверхность, все нейроны вдоль пути электрода имеют ту же область восприятия и отвечают на ту же осязательную модальность. Когда электрод вставляется наискосок, затрагиваются различные группы нейронов и отвечают на стимулы различных модальностей от той же области восприятия. Если электрод перемещен, рецептивные поля также изменяются. Поэтому нейроны чувствительной зоны коры головного мозга *функционально* организованы в цилиндры или колонки, каждая приблизительно 3–5 мм длиной, меньше чем 1 мм шириной и приблизительно со 100000 нейронами.

Сенсорные колонки модально специфичны. Каждая группа колонок связана с определенной частью тела (т.е. разделяет одинаковые восприимчивые области), а клетки каждой колонки отвечают только на одну модальность. Таким образом, в группе колонок, касающихся области в пальце руки, одна колонка отвечает за кинестезию, следующая – за прикосновение, еще одна – за стимулы давления. Нет никаких отдельных колонок для температуры и боли, эти модальности обслуживаются некоторыми клетками в осязательных колонках; по-видимому, они могут быть восприняты более низлежащими подкорковыми центрами.

Клетки колонок – детекторы характерных черт. В рамках каждой колонки некоторые клетки подражают поведению сенсорных рецепторов (например, увеличивая темп импульсации с увеличивающейся интенсивностью стимула); эти клетки называют *простыми*. Другие клетки увеличивают свою активность, только когда стимул преодолевает кожу в определенном направлении; эти клетки называют *сложными*. Структуры реакции нейронов в корковых колонках называют *выявлением признаков*. Посредством выявления признаков на первичной и вторичной чувствительной зоне коры головного мозга сложный мир сенсорных стимулов формируется в воспринимаемый образ. Столбчатая организация также найдена в визуальной и слуховой коре (развороты 100; 102).

АССОЦИАТИВНАЯ ЗОНА КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ОТРАЖАЕТ КАРТИНУ ТЕЛА

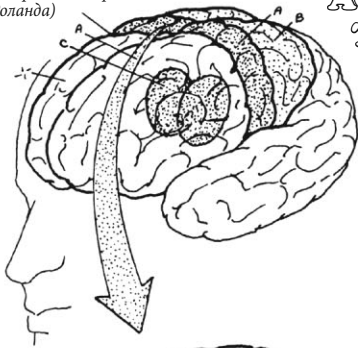
Импульсы нерва от основной чувствительной зоны коры головного мозга передаются в более высокую "ассоциативную" сенсорную область коры головного мозга, в заднюю теменную долю, для дальнейшего анализа, интеграции и синтеза. Результаты обработки соматических сенсорных данных, вместе с таковыми от других сенсорных (особенно визуальных) модальностей, критически важны в более высоком соматическом восприятии, связанном с формированием картины тела, ориентацией тела в пространстве, сенсорно-моторной интеграцией и поведением. Например, чувствительная ассоциативная зона коры головного мозга на одной стороне мозга помогает скоординировать движения рук и движения глаз на противоположной стороне. Люди с поражениями ассоциативной чувствительной зоны коры головного мозга могут не чувствовать определенные части их собственного тела, такие как рука, или быть не в состоянии разобрать, что те смутные ощущения, что поступают в сознание, именно от данной руки. Они могут расчесать волосы на одной стороне, игнорируя другую сторону, не понимая, что там тоже есть волосы (синдром полупренебрежения).

3. Закрасьте материал по организации сенсорной коры. Отметьте, что три левые колонки имеют дело со специфическими модальностями. Справа нейронные соединения находятся внутри модальности, т.е. специфического ощущения.
4. Закрасьте примеры конвергенции и дивергенции в правом нижнем углу, начиная с подачи материала с многочисленных рецепторов (1), благодаря конвергенции и работе коры головного мозга.

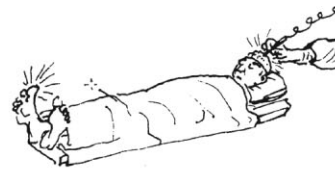
СОМАТИЧЕСКАЯ СЕНСОРНАЯ КОРА^A

АССОЦИАТИВНАЯ ЗОНА КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ, ТАЛАМУС^C

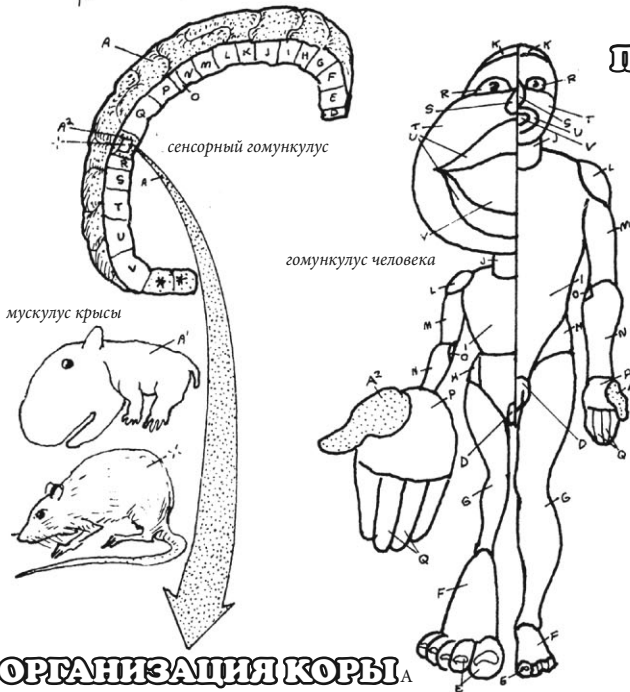
центральная борозда (Роланда)



Основная соматическая чувствительная зона коры головного мозга (соматическая кора, S) является областью сразу позади центральной борозды (постцентральной извилины). Эта область получает определенную соматическую радиацию от таламуса и является главной областью коры головного мозга для анализа и интеграции сенсорного входа от кожи и суставов, а также для соматического восприятия и ощущений, связанных с положением тела и движением. Поражения чувствительной зоны коры головного мозга не отменяют осязательные ощущения, но уменьшают осязательную дискриминацию (локализацию, интенсивность) и ощущение движений тела. Ассоциативная чувствительная зона коры головного мозга расположена позади основной чувствительной зоны коры головного мозга, из которой она получает вход. Потеря этой области приводит к нарушениям образа тела и к искажению сложных соматико-визуальных ощущений.

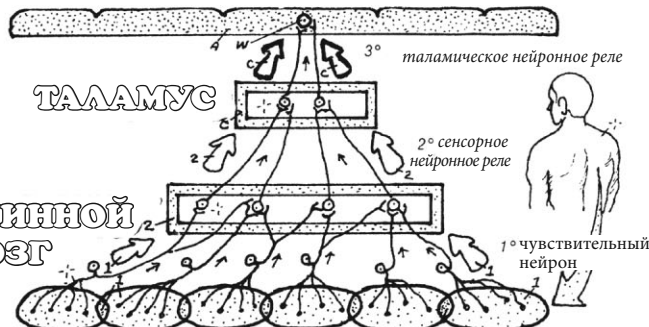


ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО ЧАСТЕЙ ТЕЛА В КОРЕ^{A1}



Стимуляция дискретных областей соматической коры (S) у пациентов в сознании, когда они переносят операцию на головном мозгу, вызывает покалывающие ощущения в определенных областях тела. Картирование этих спроектированных ощущений показало организованное представление тела на коре S (соматотопическая карта, сенсорный гомункулус) с туловищем на вершине, с руками в середине и с лицом у основания постцентральной мозговой извилины. Представление идет не на основе размера части тела, а его сенсорного мастерства и осязательных способностей; руки, пальцы, язык и губы имеют большие представления, но туловище и ноги – относительно маленькие. Дополнительная сенсорная область (SII) существует смежно с областью SI, в сильвиевой борозде, с менее подробным представлением; она может быть вовлечена в осязательное обучение.

ПЕРЕДАЧА СТИМУЛОВ НА НЕЙРОНЫ КОРЫ^W КОНВЕРГЕНЦИЯ^{W1}



РЕЦЕПТИВНЫЕ ПОЛЯ

Сходимость от периферических рецепторов до нейронов в коре S позволяет единственной корковой клетке отвечать на сенсорные сигналы из больших площадей тела (сумма восприимчивых областей всех основных сенсорных афферентов). Это устройство обычно наблюдается в спиноталамическом системном грубом обслуживании проектирования осязательного ощущения. Напротив, расхождение, благодаря которому единственная приводящая периферия посылает сигналы во многие корковые клетки, допускает более усовершенствованную дискриминацию осязательных сигналов. Это устройство замечено в дорсальной системе лемниска при проектировании, оно служит дискриминационным осязательным ощущениям. Структура расхождения организована так, что со стимуляцией части кожи некоторые корковые клетки активируются больше, чем другие, предусматривая контрастную дискриминацию.

ОРГАНИЗАЦИЯ КОРЫ^A

1 СЛОЙ^W

РЕЦЕПТИВНЫЕ КЛЕТКИ^{W1}

АССОЦИАТИВНЫЕ КЛЕТКИ^{W2}

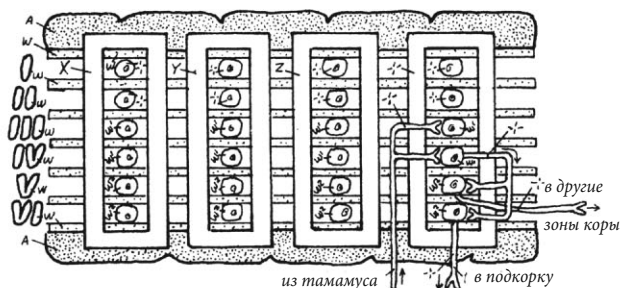
2 КОЛОНКИ

ПРОПРИОРЕЦЕПЦИЯ^X

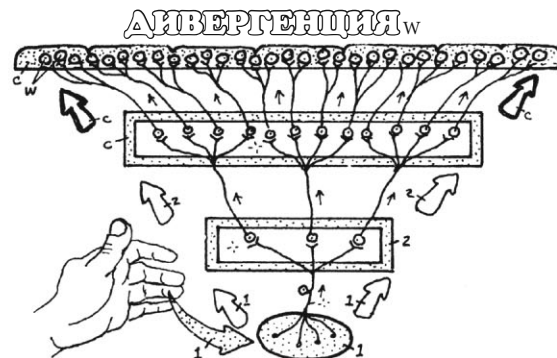
ДАВЛЕНИЕ^Y

ТАКТИЛЬНАЯ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ^Z



Кора S, как другие области коры головного мозга, организована и горизонтально, и вертикально. Горизонтально она организована в шесть слоев нейронов с клетками каждого слоя, вовлеченного в различную функцию передачи. Клетки слоя IV получают определенную соматическую радиацию от таламуса. Вертикально кора S организована в колонки. Каждая колонка приблизительно 1 мм шириной и несколько мм длиной. В коре S существуют тысячи колонок. Все клетки в определенной колонке отвечают на сигналы, касающиеся единственной модальности из определенной области тела. Таким образом, например, колонка, чувствительная к осязательным стимулам от пальца, расположена рядом с другой колонкой, чувствительной к проприоцептивному ощущению от суставов в этом пальце.



Боль, или *ноцицепция*, является сложным ощущением, поскольку это включает не только ощущение, но также чувства и эмоции. Недавно нейробиология боли и ноцицепции и роль головного мозга в торможении боли очень расширили объем представлений о физиологии боли.

ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА СТИМУЛИРУЮТ СВОБОДНЫЕ НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ, ВЫЗЫВАЯ БОЛЬ

Для восприятия боли служат *свободные нервные окончания* в коже и висцеральных тканях. Боль может инициироваться множеством стимулов. Сильные *механические стимулы* (интенсивное давление), очень горячие и очень холодные тепловые стимулы и определенные химические стимулы (такие как кислоты) – все это может причинять боль. Рецепторы боли показывают высокие пороги, таким образом, они обычно активируются интенсивными стимулами, которые часто вредны, – отсюда названия *ноцицепция* и *ноцицепторы*, романский корень, обозначающий нечто вредное, причиняющее боль. Ноцицептивные стимулы вызывают повреждение ткани различных степеней (от припухания до ожога); это приводит к высвобождению определенных эндогенных *ноцицептивных веществ*, таких как гистамин, в травмированной ткани; они тогда действуют на ноцицептивные свободные нервные окончания, чтобы инициировать сигналы боли. Другими ноцицептивными соединениями являются *серотонин*, вещество Р и кининовые пептиды (брадикинин и др.). Высвобождение ионов K^+ является главной причиной боли в утомленной мышце.

БОЛЬ ПЕРЕДАЕТСЯ ПО БЫСТРОЙ И МЕДЛЕННОЙ АФФЕРЕНТНОЙ СИСТЕМЕ

Передача боли включает два различных проводящих пути, каждый приводит к различному опыту перенесения боли. Наступив на чертежную кнопку, сразу чувствуешь острое ощущение (начальная боль), сопровождаемое после временной задержки *тугой болью* (задержанная боль). Острая или *колющая боль* может быть точно локализована и бывает короткой длительности. Тянущее ощущение или *пульсирующая боль* *длительна и разбросана*, часто приписывается большой площади тела.

Роль **Аδ волокон** в быстрой передаче боли и **С волокон** в медленной передаче боли. Острая начальная боль передается тонким, но миелинизированным, относительно *быстрым*, нервным волокном (*типа Аδ*), а тянущая, изнурительная, пульсирующая боль – по немиелинизированным, *медленным*, *С-волокам*. Скорость проведения в волокнах **Аδ** приблизительно в 10 раз быстрее, чем в волокнах **С**. Оба типа волокон, несмотря на то, что идут отдельно друг от друга, заканчиваются в *дорсальном роге* и поднимаются по *спиноталамическим* путям. Быстрая боль проецируется непосредственно в таламус и передается по волокнам до *чувствительной зоны коры головного мозга*. Кортикальный вход, хотя и незначительно, допускает тонкую способность локализации острой/быстрой картины боли. Пациенты с повреждением чувствительной зоны коры головного мозга неспособны локализовать источник боли, но могут все же чувствовать боль и страдать от нее. Медленные болевые волокна имеют основной вход в *ретикулярную формацию* ствола мозга, добываясь центрального торможения и активизируя эффекты этой боли. Эти волокна заканчиваются в основном в *таламусе*, с дальнейшим входом к *лимбической системе*, в частности в поясную *извилину*, где обрабатывается эмоциональный ноцицептивный компонент боли.

ЦЕНТРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА МОГУТ ИНГИБИРОВАТЬ ВОСХОДЯЩИЕ БОЛЕВЫЕ СИГНАЛЫ

Электростимуляция *околоводопроводной серой области* ретикулярной формации ствола мозга ингибирует ощущение боли у животного в сознании. Из этой области исходят нисходящие волокна к задним рогам, где они подавляют реле приводящих сигналов боли к головному мозгу. Центральное торможение боли помогает животным и людям справляться с изнурительными

ФИЗИОЛОГИЯ БОЛИ И НОЦИЦЕПЦИИ

ми последствиями изматывающей боли, являющейся результатом повреждения ткани и ран во время физического стресса и борьбы. Центральное торможение боли также позволяет спортсменам, солдатам и, по-видимому, индийским йогам выносить тяжелые физические травмы и боль.

Центральное болевое торможение возможно благодаря *эндорфинам*. Нисходящие волокна из околоводопроводной области головного мозга высвобождают нейромедиатор серотонин, возбуждающий определенные тормозные вставочные нейроны в дорсальном роге, высвобождающие пептидный нейромедиатор, называемый *энкефалином* (*эндорфинным пептидом*). Энкефалин подавляет реле сигналов боли приводящими волокнами типа **С** посредством связывания с опиатными рецепторами в синаптических нервных окончаниях этих волокон. Морфий и другие опиатные *анальгетики* (болеутоляющие средства) связываются с теми же рецепторами. Пептид, названный *ноцицептин*, напоминающий *динорфин*, как обнаружено, имеет противоположные эффекты – т.е. увеличивает ощущение боли при введении в головной мозг (*ипералгезия*).

ТОЛСТЫЕ ТАКТИЛЬНЫЕ АФФЕРЕНТЫ МОГУТ ПОДАВЛЯТЬ БОЛЬ

Вставочные нейроны дорсального рога могут также быть вовлечены в *афферентное торможение боли*. Растирание области кожи облегчает боль в той же или соседней области. Ведь это активирует большие, быстро проводящие осознательные волокна (типа **Аδ**), в то время как боль передается волокнами **С**. В дорсальном роге центральные отделения волокон прикосновения активируют подавляющие вставочные нейроны, ингибирующие синаптическую передачу сигналов боли клетки. Это – основание теории входных ворот приводящего торможения боли (*воротного контроля боли*). По-видимому, более сильные осознательные сигналы доминируют над передаточными "воротами" в дорсальном роге, подавляя более слабый болевой сигнал тем, что исключается доступ к нему. Воротное и центральное торможение боли эндорфинами может частично лежать в основе феномена *обезболивания иглоукалыванием*.

ОТРАЖЕННАЯ БОЛЬ МОЖЕТ ПРОИСТЕКАТЬ ИЗ ОБЩЕГО НЕЙРОННОГО РЕЛЕ

Если боль от висцерального органа чувствуется в поверхностной зоне, это называют "отраженной болью". Например, боль в сердце можно чувствовать во внутренних частях левой руки. Боль в мочеточнике чувствуют в яичках. Карты отраженной боли используются весьма широко для медицинских диагнозов (например, при болезни сердца). Механизм, объясняющий отраженную боль, может быть синаптической конвергенцией и(или) определенной ролью входящей информации. Приводящие волокна боли, происходящие из одной области, показывают обширную сходимости на клетках реле дорсальных рогов. В определенных случаях конвергенция может включать волокна из различных областей тела, обычно одного эмбрионального происхождения, вызывая активацию спинальной клетки-реле стимулами боли, происходящими в различной части тела. Обычно одна часть является висцеральным органом.

ФАНТОМНЫЕ БОЛИ МОГУТ БЫТЬ ПОРОЖДЕНИЕМ САМОГО ГОЛОВНОГО МОЗГА

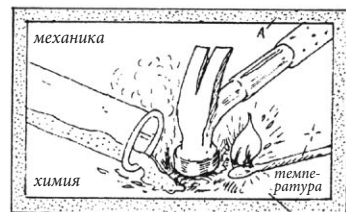
Фантомная боль относится к непроходящим типам боли, словно происходящей из ампутированной конечности. Эта боль, как когда-то думали, происходит из-за раздражения окончаний нервов пореза, что проецируются в соответствующую область соматической чувствительной зоны коры головного мозга. Однако, если пациенты с фантомной болью тренируются "представлять себе", будто с конечностью ничего не случилось, фантомная боль постепенно исчезает. Пациент с ампутированной левой рукой обучается постоянно смотреть в зеркало, двигая правой рукой, создавая иллюзию, что левая рука на месте. Постепенное исчезновение фантомной боли доказывает, что подавляясь централизованно, возможна перестановка сенсорной карты.

ЗАДАНИЯ: Используйте темные цвета для Е и Н.

- Начните слева сверху и работайте по направлению к соре больших полушарий головного мозга, что сверху справа. Оставьте лишь дорсальный рог и его окрестности серыми.
- Закрасьте блок про торможение боли и проследуйте к нумерованной последовательности. Процесс, описываемый как вовлечение нисходящего пути (J) находится на верхней диаграмме. Отметьте снижение частоты нервных

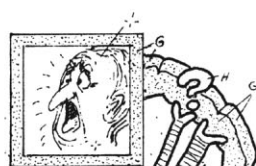
- импульсов (представленных вертикальными полосками, получающими цвет Н) на волокне ингибированного реле (5). Терминаль входящего нерва получает цвет ответственного за боль вещества Р (М), которое само по себе ингибировано (3).
- Раскрасьте теорию входных ворот.
- Раскрасьте блок про отраженную боль, а также – про фантомные боли в отнятых конечностях.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ БОЛИ



ПОВРЕЖДЕНИЕ ТКАНЕЙ, ВЫСВОБОЖДЕНИЕ НОЦИЦЕПТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ (кинины, гистамин)
СВОБОДНЫЕ НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ, БОЛЕВЫЕ ВОЛОКНА ТИПА А
ТАЛАМУС, КОРА, БОЛЕВЫЕ ВОЛОКНА ТИПА С
РЕТИКУЛЯРНАЯ ФОРМАЦИЯ, НИСХОДЯЩИЕ ПУТИ

КРАТКОВРЕМЕННАЯ ОСТРАЯ КОЛОУЩАЯ БОЛЬ

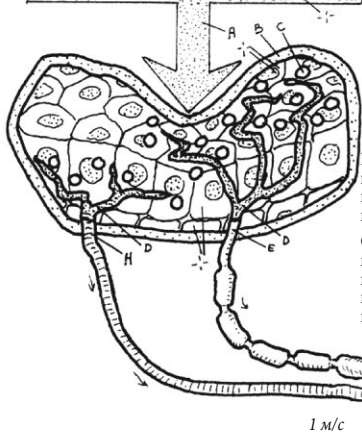


ТРЕВОЖНОСТЬ, СТРАДАНИЕ



ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ

ЗАДНИЙ РОГ



Рецепторы боли (ноцицепторы) являются высокопороговыми обнаженными нервными окончаниями, чувствительными к причиняющим страдание (ноцицептивным) стимулам, также включающим высокоинтенсивные механические и тепловые стимулы; ноцицепторы активируются гистамином.

Острая колющая боль проводится быстрыми миелинизированными волокнами типа Аδ к дорсальному рогу, к синапсу для рефлексов и реле. Клетки реле пересекают и спиналоталамический тракт и поднимаются, чтобы закончиться в таламусе, от которого они проецируются в чувствительной зоне коры головного мозга, где источник боли локализуется.

ТИП Аδ (БЫСТРЫЙ)

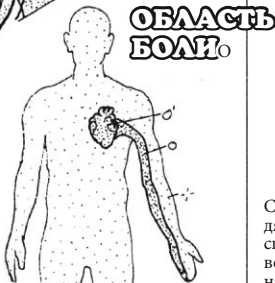
ТИП С (МЕДЛЕННЫЙ)

Тупая изнуряющая боль происходит в глубоких тканях и проводится медленными, немиелинизированными волокнами типа С к дорсальному рогу для ноцицептивно-моторных рефлексов и реле. Клетки реле пересекают среднюю линию и поднимаются в различных подразделениях ответвления спиналоталамического пути, чтобы закончиться в ретикулярных ядрах продолговатого мозга, среднего мозга, таламуса. Более высокие клетки реле проецируют эти сигналы боли распространено к чувствительной зоне коры головного мозга, лобным долям и лимбической системе – к поясной извилине в частности.

ОТРАЖЕННАЯ БОЛЬ



Боль, происходящую в висцеральном источнике, также можно чувствовать в соматической зоне (отраженная боль). Таким образом, боль от сердца чувствуют во внутренних поверхностях левой руки. Отраженная боль является результатом или сходимости волокон боли от обеих зон на ту же спинномозговую клетку реле, или помощи соматических сигналов во время чрезмерного потока боли из висцерального источника.



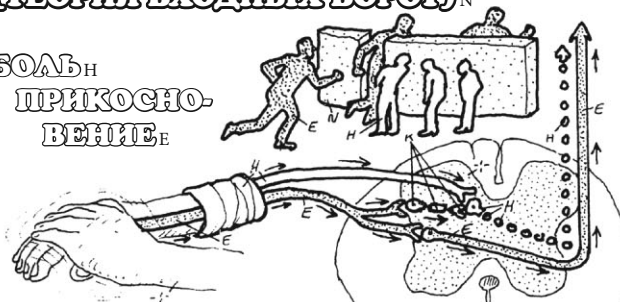
ЦЕНТРАЛЬНОЕ ТОРМОЖЕНИЕ БОЛИ И ОБЛЕГЧЕНИЕ



Сильная осозательная стимуляция кожи (растирание) уменьшает боль, происходящую из той области из-за эффекта приводящего торможения. Осозательные сигналы, проводимые большими Аδ волокнами, ингибируют передачу боли через волокна типа С в дорсальном роге посредством блокировки или доминирования над синаптическими "воротами", обычно используемыми меньшими волокнами.

АФФЕРЕНТНОЕ ТОРМОЖЕНИЕ (ТЕОРИЯ ВХОДНЫХ ВОРОТ)

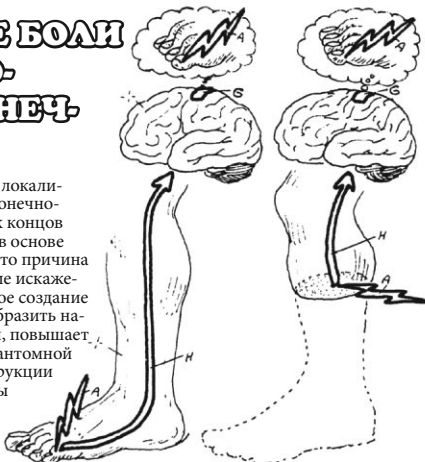
БОЛЬ ПРИКОСНОВЕНИЕ



Приводящая передача боли может быть заблокирована в дорсальном роге путем спуска по волокнам от мозговой ретикулярной формации (1). Эти нисходящие волокна стимулируют определенные дорсальные роговые вставочные нейроны (2), чтобы они высвободили энкефалины (3), специальные нейропептиды с болеутоляющими свойствами. Энкефалины ингибируют терминалы выпуска вещества Р приводящих волокон боли (4), уменьшая передачу боли до головного мозга клетками реле (5).

ФАНТОМНЫЕ БОЛИ В АМПУТИРОВАННЫХ КОНЕЧНОСТЯХ

Фантомную боль чувствуют и локализуют в уже ампутированной конечности. Раздражение рассеченных концов волокон, как полагают, лежит в основе этой боли. Теперь считается, что причина боли – центральная, вследствие искажения сенсорной карты. Активное создание условий для мозга, чтобы вообразить наличие потерянной конечности, повышает качество жизни: ощущения фантомной боли проходят путем реконструкции соматической сенсорной карты головного мозга.



Рефлексы – запрограммированные, стереотипные, предсказуемые двигательные реакции на некоторые определенные сенсорные стимулы. Эта самая элементарная форма нервного действия управляет большей частью моторного поведения более простых животных и новорожденных детей. Некоторые рефлексы являются защитными, обеспечивая выживание – например, отдергивание конечности в ответ на повреждающие стимулы. Другие рефлексы помогают сохранить равновесие и осанку, кроме того, имеются и многие другие, гарантирующие гомеостаз, т.е. стабильную внутреннюю среду.

Спинальные рефлексы, т.е. – связанные с контролем спинным мозгом туловища и мышц конечности – являются самыми известными рефлексами. Также существуют черепно-мозговые рефлексы (с центром рефлекса в стволе мозга), например, те, которые регулируют движения глаз. Соматические рефлексы затрагивают скелетные мышцы тела и моторное поведение, в то время как вегетативные рефлексы помогают отрегулировать внутреннюю среду путем воздействия на экзокринные железы, сердце и висцеральные гладкие мышцы.

РЕФЛЕКТОРНАЯ ДУГА УПРАВЛЯЕТ РЕФЛЕКСАМИ

Осуществление любого рефлекса требует активного участия нескольких компонентов: (1) *сенсорного рецептора*, обнаруживающего стимул; (2) *афферентного нерва*, передающего сенсорный сигнал спинному или головному мозгу; (3) интегрального *синаптического центра*, анализирующего и объединяющего сенсорные входные данные и производящего моторные выходные команды; (4) *эфферентного нерва*, проводящего моторный сигнал к периферии; и (5) *моторного исполнительного элемента* (например, скелетной мышцы, гладкой мышцы, железы), который выполняет реакцию. Эти элементы вместе составляют *рефлекторную дугу*. Сложность рефлекторной реакции соответствует сложности центра рефлекса; это, в свою очередь, зависит от числа вставочных нейронов и включенных синапсов.

МОНОСИНАПТИЧЕСКИЙ РЕФЛЕКС НА РАСТЯЖЕНИЕ – САМЫЙ ПРОСТОЙ РЕФЛЕКС

Рефлекс на растяжение является самым простым известным рефлексом, потому что на его пути только один синапс (*моносинаптическая рефлекторная дуга*). Большие скелетные мышцы, вовлеченные в опору тела и движения конечности, содержат веретенообразные органы (*мышечные веретена*), действующие как сенсорные органы, обнаруживающие изменения в длине мышцы или напряженности.

Роль мышечных веретен рецептора растяжения. Мышечные веретена являются сенсорными рецепторами рефлекса растяжения. Каждое веретено содержит измененные мышечные волокна, названные веретенными, или *интрафузальными волокнами*. Средний сегмент каждого веретенового волокна действует как механический *рецептор растяжения*, связанный с сенсорным нервом, идущим к спинному мозгу. Растяжение мышцы активирует веретенный рецептор растяжения, запуская сигналы нерва в спинной мозг пропорционально силе растяжения; терминалы веретена сенсорного волокна устанавливают прямой возбудительный синаптический контакт с *альфа* (α) *мотонейронами*, служащими той же мышце. А-мотонейроны являются крупными нейронами, возбуждающими обычные мышечные волокна (экстрафузальные). Активация α -мотонейронов веретеном сенсорных волокон и происходящее сокращение приводит к укорочению и возвращению мышечного волокна к его исходной длине.

РЕФЛЕКС РАСТЯЖЕНИЯ КОНТРОЛИРУЕТ ДЛИНУ МЫШЦ И НАПРЯЖЕНИЕ

Рефлекс растяжения постоянно контролирует длину и напряженность мышечных волокон и сохраняет их постоянными во время отдыха. Так как ригидность мышц связана с их длиной, эластичные функции рефлекса, направленного на улучшение тонуса мышц, поддерживают их готовыми к действию. Веретенным волокнам также определили местонахождение *сжимающегося сегмента* на сторонах рецептора растяжения. Сокращение этих моторных сегментов растягивает веретено сенсорного сегмента, активируя рефлекс растяжения. Веретенные моторные сегменты ведут к ма-

леньким спинальным мотонейронам, названным *гамма* (γ) *мотонейронами* (*у эфферентами*). γ -мотонейроны стимулируются сенсорными волокнами от периферии и нейронами от высших моторных центров головного мозга. Этот высший мозговой вход осуществляет регуляцию позы и движений.

КОЛЕННЫЙ РЕФЛЕКС: ЧАСТИЧНО МОНО-, ЧАСТИЧНО ПОЛИСИНАПТИЧЕСКИЙ

В отличие от простого, моносинаптического рефлекса растяжения, большинство спинальных рефлексов являются *полисинаптическими*, т.е. – рефлекторная дуга и центр включают один или несколько *вставочных нейронов* и большие количества синаптических связей. *Коленный рефлекс*, используемый в клинической диагностике, обеспечивает пример и моно – и полисинаптических рефлекторных реакций. Каждый знает, что бывает, когда сидишь на высоком стуле, чтоб ноги не доставали до пола; коленное сухожилие, соединяя мышцы разгибателя бедра с большеберцовой костью, обнажено чуть ниже колена. Голень проявляет быстрое рефлекторное выпрямление (коленный рефлекс) из-за сокращения мышцы разгибателя бедра. Это – рефлекс растяжения: постукивание по сухожилию затрагивает сухожильные волокна, растягивающие мышцу, и веретенные волокна, активирующие эластичный рефлекс.

Однако выполнение надлежащего коленного рефлекса требует не только активации мышц разгибателя бедра, но также и расслабления антагонистических мышц *сгибателя*. Поскольку все мотонейроны являются возбуждающими, единственный способ получить расслабление флексора состоит в том, чтобы ингибировать их мотонейроны. Это достигается подавляющими *вставочными нейронами*, одновременно активирующимися отделением веретена сенсорного волокна.

ВСТАВОЧНЫЕ НЕЙРОНЫ КРАЙНЕ ВАЖНЫ В СЛОЖНЫХ СПИНАЛЬНЫХ РЕФЛЕКСАХ

Ассоциативные вставочные нейроны спинного мозга, особенно тормозные, лежат в основе всех сложных спинальных рефлексов.

Рефлекс отдергивания. При *сгибательном рефлексе* конечности (*рефлекс флексора конечности*), вредный (острый или горячий) стимул активирует рецепторы боли и их сенсорные афферентные волокна; их центральные терминалы стимулируют возбуждающие спинальные интернейроны; те, в свою очередь, возбуждают мотонейроны, идущие в мышцы флексора на той же стороне, вызывая одностороннее отдергивание конечности (как при касании очень горячего объекта). Даже в простом сгибательном рефлексе, относящемся к одной стороне тела, разгибатели должны быть одновременно расслаблены.

Перекрестный разгибательный рефлекс. Другой пример спинальных рефлексов при посредничестве ассоциативных вставочных нейронов – *перекрестный разгибательный рефлекс*. Здесь перевод на одну ногу значительной доли массы тела для сохранения постоянной позы возбуждает контралатеральные разгибатели ноги и ингибирует флексоры. Возбуждающая и тормозная дуги большинства спинальных рефлексов уже присутствуют при рождении. Активация какой-то конкретной рефлекторной схемы зависит в основном от типа стимула и местоположения.

НЕЗАВИСИМОСТЬ СПИНАЛЬНЫХ РЕФЛЕКСОВ И СПИНАЛЬНЫЙ ШОК

Спинальные рефлексы могут осуществляться независимо, без контроля головным мозгом, как замечено у животных, *спинной мозг которых рассечен*, и у людей, парализованных по причине серьезного повреждения спинного мозга. На какое-то время после экспериментального рассечения спинного мозга пропадают спинальные рефлексы. Этот период *спинального шока* короткий у более просто организованных животных (считанные минуты у лягушек) и долгий у более высокоорганизованных животных (длится часами у кошек, люди же страдают от спинального шока от нескольких недель до нескольких месяцев). Большой мозг более высокоорганизованного животного осуществляет больше контроля над спинным мозгом, по сравнению с более примитивными животными, для которых справедливо предположение, что спинной мозг функционирует независимо. Постепенное увеличение регуляции моторики головным мозгом по мере развития известно как *энцефализация*.

ЗАДАНИЯ: Раскрасьте В, D и O в темные цвета.

- Начните с верхнего блока. Наименование для буквенного обозначения, вставочный нейрон, показано там же, где и коленный рефлекс.
- Раскрасьте все про рефлекс натяжения, начиная с обзора на маленьком прямоугольнике слева. Потом переходите к пронумерованной последовательности.

- Закрасьте все про коленный рефлекс, обращая внимание на то, что нервно-мышечное веретено (K и L) на самом деле не столь велико относительно реальных структур. Отметьте, что мышца-сгибатель, деактивированная тормозным двигательным нейроном (D), не должна окрашиваться. Там, где обсуждается сгибательный рефлекс, оставьте мышцу-разгибатель незакрашенной.

РЕФЛЕТОРНАЯ ДУГА
РЕЦЕПТОРА

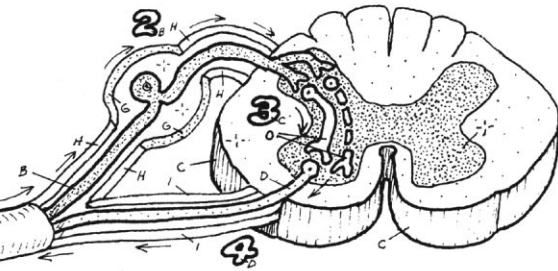
АФФЕРЕНТНЫЙ (СЕНСОРНЫЙ) НЕРВ В СПИНОЙ ИЛИ ГОЛОВНОЙ МОЗГ
(ИНТЕГРАТИВНЫЙ СИНАПТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР)

ЭФФЕРЕНТНЫЙ (МОТОРНЫЙ) НЕРВ
ЭФФЕКТОР

СПИНАЛЬНЫЙ НЕРВ F
ГАНГАИЙ G
ЗАДНИЙ РОГ H
ВЕНТРАЛЬНЫЙ РОГ I



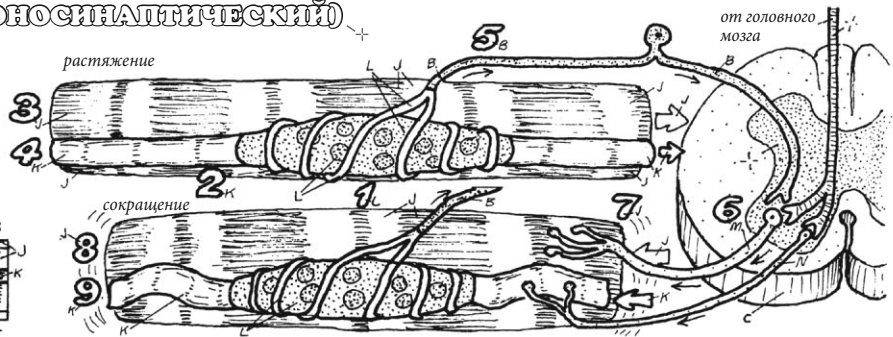
Рефлексы являются простыми, ненамеренными, стереотипными моторными действиями, сгенерированными в ответ на определенные сенсорные стимулы. Рефлексы осуществляются через рефлекторную дугу.



Рефлекторная дуга состоит из (1) сенсорного рецептора, который преобразует стимулы; (2) приводящих сенсорных волокон, входящих в спинной мозг через задние корешки, передавая сигналы центральной нервной системе; (3) центра интеграции (синапсов и вставочных нейронов), который анализирует сенсорный ввод, поставляя выходные сигналы мотонейронам. Волокна мотонейронов, формируя центробежную ветвь комплекса (4), уходят через спинальные передние корешки, чтобы стимулировать скелетные мышцы (исполнительные элементы) (5).

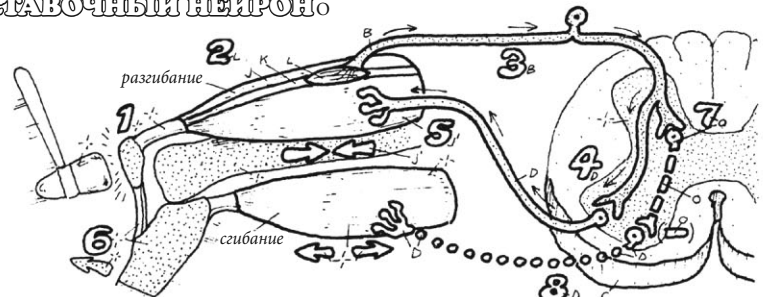
РЕФЛЕКС РАСТЯЖЕНИЯ (МОНОСИНАПТИЧЕСКИЙ)

СКЕЛЕТНАЯ МЫШЦА,
МЫШЕЧНОЕ ВЕРЕТЕНО
ПРОМЕЖУТОЧНАЯ ЗОНА
АЛЬФА ЭФ. ВОЛОКНА M
ГАММА ЭФ. ВОЛОКНА N



Простейшие рефлексы осуществляются только через один синапс (моносинаптический рефлекс), как при рефлексе растяжения (PP), функционирующем, чтобы хранить длину мышцы и напряженность (тонус) постоянными. Сенсорный рецептор для PP (1) находится в среднем сегменте интрафузальных волокон, находящихся в мышечном веретене (MB) (2). Растяжение мышцы (3) растягивает веретенообразные волокна (4), активируя рецепторы растяжения MB и связанные сенсорные волокна (5). Они моносинаптическим образом возбуждают крупные мотонейроны (6), которые возбуждают обычные мышечные волокна (экстрафузальные) (7). Сокращение этих волокон сокращает мышцу (8) и расслабляет веретенообразные волокна (9), заканчивая сокращение мышцы и PP.

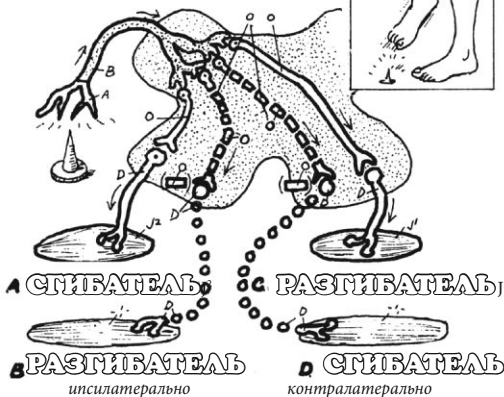
КОЛЕННЫЙ РЕФЛЕКС (РАЗГИВАНИЕ)
(ПОЛИСИНАПТИЧЕСКИЙ, ТОРМОЗНЫЙ СИНАПС)
ВСТАВОЧНЫЙ НЕЙРОН



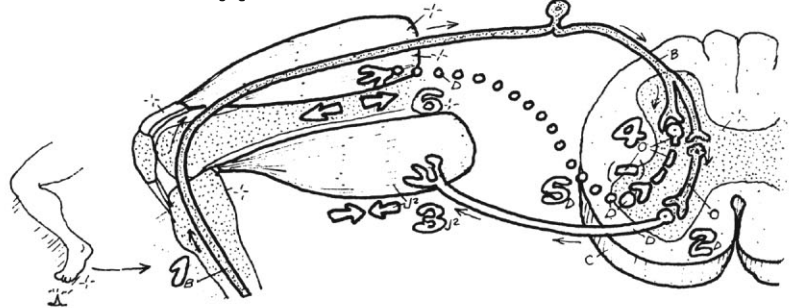
Рефлекс растяжения вовлечен в коленный рефлекс. Сигнал на коленном сухожилии (1) растягивает мышцу разгибателя (MP) (2) и ее веретено. Веретено срабатывает, возбуждая связанные сенсорные волокна (3), которые возбуждают мотонейроны MP (4). Сокращение MP (5) вытягивает голень (6) (коленный рефлекс). Одновременно одностронние флексоры должны расслабиться, чтобы разгибатели могли функционировать. Чтобы сделать это, коллатерали сенсорных волокон от MB активируют подавляющие вставочные нейроны (7), которые, в свою очередь, ингибируют мотонейроны к мышце флексора (8).

ПЕРЕКРЕСТНЫЙ РАЗГИВАТЕЛЬНЫЙ РЕФЛЕКС

В стоячем положении болевая стимуляция одной стопы вызывает сгибание (отдергивание) этой ноги, а также вытяжение другой ноги (перекрестный разгибательный рефлекс), чтобы стабилизировать позу. Путем использования различных подавляющих и возбуждающих вставочных нейронов активируются одностронние флексоры ноги, а разгибателям запрещается работать, и наоборот – в противоположной ноге.



РЕФЛЕКС ОТДЕРГИВАНИЯ (СГИВАНИЕ)



Сгибательный рефлекс является защитным рефлексом флексора, выявляемым в ответ на вредную (болеву) стимуляцию ноги. Сенсорные сигналы боли (1) возбуждают мотонейроны мышцы флексора (2), выявляя сгибание ноги и отдергивание стопы (3). Одновременно, через подавляющие вставочные нейроны (4), мотонейроны к мышцам разгибателя ингибируются (5), чтобы расслабить разгибатели этой ноги.

Центры произвольной регуляции моторики находятся в головном мозгу, как показано на пациентах, перенесших инсульт, а повреждение головного мозга из-за огнестрельных ранений или несчастных случаев. В произвольном движении пациентов в таких случаях при отсутствии какого-либо спинального повреждения наблюдается значительный дисбаланс.

МОТОРНАЯ КОРА ИНИЦИИРУЕТ И ИСПОЛНЯЕТ ТОНКИЕ ПРОИЗВОЛЬНЫЕ ДВИЖЕНИЯ

Электростимуляция областей лобной доли у животных приводит к движениям мышц и конечностей. Электростимуляция лобной доли человека во время нейрохирургических операций вызывает движения различных мышц тела. Эту область, расположенную в *прецентральной извилине*, называют *основной двигательной областью* коры головного мозга (ОДО) или *первичной моторной областью* (I).

Мышцы тела соматотопически картированы на первичной моторной коре. Первичная моторная кора, как и ее сенсорная коллега на постцентральной извилине, обнаруживает *соматотопическую* организацию (карта мышц тела, или моторный гомункулус): ноги и туловище находятся на вершине прецентральной извилины, руки и области пальцев – на боковых поверхностях, а области головы, языка и других речевых мышц – у основания извилины. Карта представительства является контралатеральной для туловища и мышц конечности и двусторонней – для речевых мышц и головы.

Подобно сенсорному гомункулусу (разворот 93), моторный пропорционален степени регуляции моторики и уровню точности организации движению части тела, а не физическому размеру этой части тела. Быстрые мышцы маленького размера на руках и пальцах, способные к большому многообразию движений и контролю мелкой моторики, имеют большие корковые представительства, так же, как и язык, и речевые мышцы, в отличие от относительно скудного представительства крупных мышц ног.

У животных ОДО также организована соматотопически. Электростимуляция глубоких слоев ОДО слабым током вызывает сокращения единственной мышцы или дискретных групп мышц. Поверхностная стимуляция сильным током вызывает сокращения сложных групп мышц, возможно, потому что ток распространяется к более широким областям коры головного мозга.

Нейроны, колонки и слои первичной моторной коры. В первичной моторной коре шесть слоев, но она более толстая, чем чувствительная зона коры головного мозга, и содержит в основном пирамидные нейроны, организованные в вертикальные колонки. Нейроны в более глубоких слоях являются выходными нейронами. Клетки Беца, очень большие пирамидные нейроны, которые, как когда-то думали, являются корковым субстратом произвольного движения, составляют лишь малую часть этих нейронов. Каждая колонка относится к ряду мышечных волокон в пределах каждой мышцы. Картина работы этих нейронов (частота потенциалов действия и срабатываний) определяет продолжительность и силу сокращения их целевых мышц.

КОРТИКОСПИНАЛЬНЫЙ ПУТЬ ПЕРЕДАЕТ СИГНАЛЫ ПЕРВИЧНОЙ МОТОРНОЙ КОРЫ

Чтобы возбудить произвольно сокращающиеся мышцы, выходные нейроны первичной моторной коры должны сначала возбудить спинальные мотонейроны. Это может быть сделано через волокна *кортикоспинального тракта* (КСТ) (= *пирамидный тракт*). Эти выходные нейроны часто упоминаются как *высшие мотонейроны*, в отличие от *низших мотонейронов* для периферических эфферентных двигателей. Первичная кора и тракт условного стимула, раньше называвшийся пирамидной системой, являются главными исполнителями произвольной регуляции моторики, особенно точных движений. Эта система – подарок природы только млекопитающим, хорошо развита у обезьян; но особенно – у людей, у которых выражены способности манипуляции, а также развиваются речевые моторные навыки. Поражения тракта условного стимула у обезьян и людей заметно ухудшают иницирование и выполнение произвольных движений и контроль мелкой моторики дистальных мышц.

Кортикострикулярный и кортикоспинальный пути. Нисходящие волокна

ПРОИЗВОЛЬНЫЙ МОТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ

от ОДО первоначально создают два подразделения: *кортикострикулярное* и *кортикоспинальное*. Кортикострикулярные волокна спускаются относительно одной стороны тела и оканчиваются на мотонейронах ствола мозга, чтобы регулировать речевые мышцы, а также движения языка и головы. Тракт условного стимула спускается в спинной мозг, чтобы закончиться на спинномозговых мотонейронах, что управляет движениями конечности и туловища.

Функциональная важность сегрегации кортикоспинального пути. Все волокна условного стимула пересекаются, прежде чем закончиться на своих спинальных целевых мотонейронах, приводя к контралатеральной регуляции моторики головным мозгом: ОДО в левом полушарии управляет мышцами на правой стороне и наоборот. У людей приблизительно 80% волокон кортикоспинального тракта перекрещиваются на уровне продолговатого мозга (пирамидный перекрест); эти волокна формируют *боковой кортикоспинальный тракт* и оканчиваются на спинальных мотонейронах, регулирующих движения *дистальных мышц конечности*, таких как мышцы кисти и пальцев. Этот путь критически важен в контроле движения прекрасного мастера и квалифицированного рабочего. Оставшиеся 20% волокон кортикоспинального тракта спускаются прямо, относясь к одной стороне тела, в *вентральном* (переднем) *подразделении* и пересекают среднюю линию прежде, чем закончиться на спинальных мотонейронах, управляющих осевыми и проксимальными мышцами для грубого контроля туловища и конечностей.

ВЫСШИЕ МОТОРНЫЕ ЗОНЫ ОТВЕЧАЮТ ЗА ОБЩУЮ КАРТИНУ ДВИЖЕНИЙ

Стимуляция областей коры головного мозга лобной доли, предшествующих первичной коре, выявила две дополнительных и крупнейших корковых моторных области: *дополнительную моторную область* и *премоторную область*. Эти области действуют как интегральные ассоциативные области высшего порядка для программирования первичной моторной коры и других черепно-мозговых моторных структур.

Дополнительная моторная зона. Эта зона расположена как раз перед ОДО в более фронтальных частях лобной доли. Его выходная информация передается в основном ОДО, а электростимуляция ее ведет к объединению целевых и целенаправленных движений. Она может предоставить первичной коре подробные программы сложных движений; эти программы сообщаются в определенные зоны ОДО, это приказы иницировать и выполнять движения путем активации определенных целевых групп мышц.

Премоторная область коры. Эта область также расположена перед ОДО, но ниже по сравнению с дополнительной моторной областью; она сообщается со структурами базальных ганглиев и мозжечка (разворот 97) в планировании движения и вовлечении этих и других черепно-мозговых моторных областей для иницирования и выполнения произвольных движений. Непосредственно перед тем, как движение планируется и иницируется, нейроны премоторных и дополнительных моторных областей увеличивают свою импульсацию к нейронам ОДО, в ожидании движения. Ассоциативная двигательная область коры головного мозга получает ассоциативные волокна от других областей коры головного мозга, особенно от соматической сенсорной ассоциативной области. Иллюстрация в правом нижнем углу этого разворота представляет схематически отношение между корковыми моторными и сенсорными областями в мультике, иллюстрирующем реальную ситуацию.

Эффекты повреждения. Эффекты поражений – повреждения или ампутации (удаления) ОДО или кортикоспинального тракта – не паралич, но выраженный парез (слабость или неспособность иницировать произвольное движение) у обезьян и людей; повреждение премоторной коры и боковых кортикоспинальных трактов – и будете страдать *скудостью точных движений* и потерей *контроля над мелкой моторикой* в речевых мышцах и пальцах. Когда повреждение ограничивается областями перед двигательной областью коры, относящейся к кисти, заметно ухудшится квалифицированная манипуляция; повреждение область, перед речевым областям мышц – будет снижена артикуляция (разворот 111).

ЗАДАНИЯ: Используйте для спинного мозга те же цвета, что и на предыдущей странице (С).

1. Начните с верхней левой диаграммы.

2. Раскрасьте представительство мышц тела на моторной коре (двигательный гомункулус).

3. Раскрасьте диаграммы моторной и премоторной коры вверху справа.

4. Раскрасьте материал снизу справа.

МОТОРНАЯ КОРА А

ПРОДОЛГОВАТЫЙ МОЗГ;

СПИННОЙ МОЗГ:

ВЕНТРАЛЬНЫЙ КОРЕШОК;

СПИНАЛЬНЫЙ НЕРВ;

ПИРАМИДАНАЯ

СИСТЕМА;

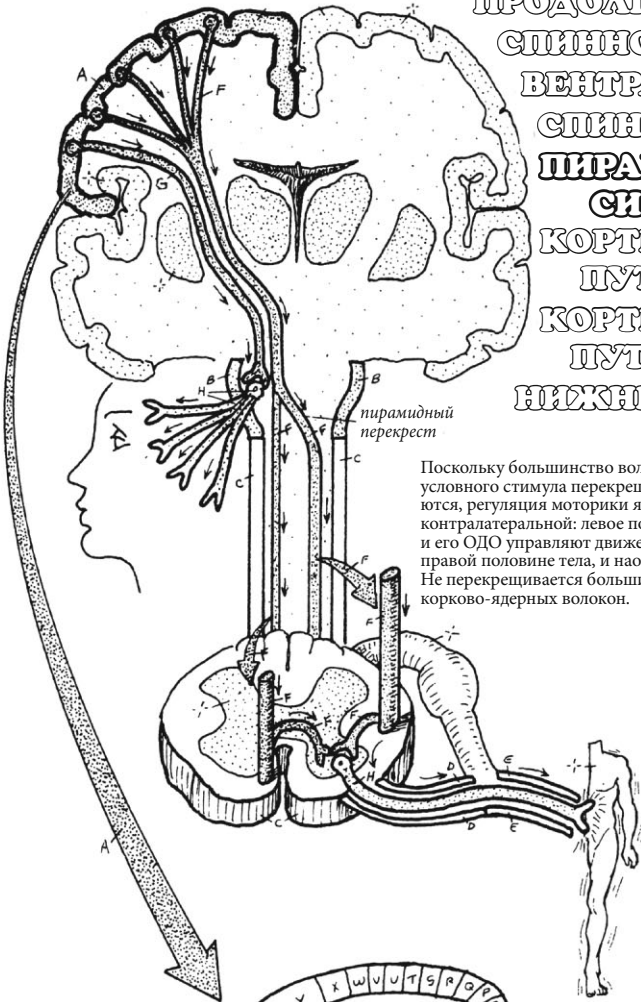
КОРТИКОСПИНАЛЬНЫЙ

ПУТЬ F ВЕРХНИЙ МОТОНЕЙРОН

КОРТИКОБУЛЬВАРНЫЙ

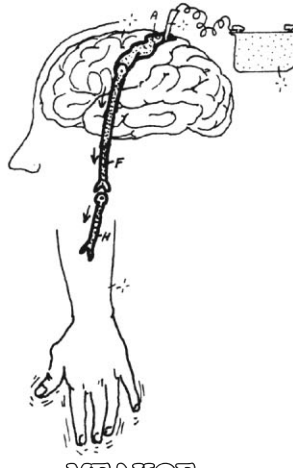
ПУТЬ G ВЕРХНИЙ МОТОНЕЙРОН

НИЖНИЙ МОТОНЕЙРОН Н



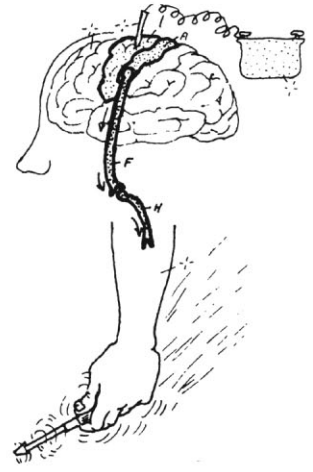
Поскольку большинство волокон условного стимула перекрещиваются, регуляция моторики является контралатеральной: левое полушарие и его ОДО управляют движением правой половине тела, и наоборот. Не перекрещивается большинство корково-ядерных волокон.

МОТОРНАЯ КОРА А



МЕЛКОЕ ДВИЖЕНИЕ А

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ КОРА / ПРЕМОТОРНАЯ КОРА I

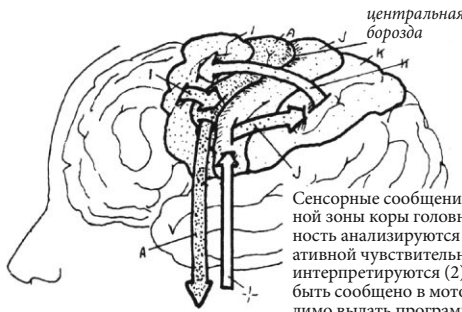


РАЗМАШИСТОЕ ДВИЖЕНИЕ I

ДВИГАТЕЛЬНЫЙ КОРКОВЫЙ ГОМУНКУЛУС А



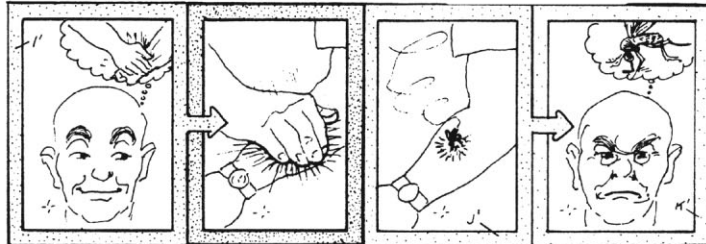
ОДО в предцентральной извилине обнаруживает организованное представление мышц тела (моторный гомункулус): ноги и туловище представлены на верхней части, руки – в середине, а лицо и речевые мышцы – на более низкой части извилины. Руки, пальцы, речь выглядят у гомункулуса колоссальными, околоротовая область имеет намного большее представление, чем туловище и ноги, указывая, что представление пропорционально числу мышц и тонкости движений, выполняемых этими мышцами, а не размеру мышцы и части тела.



СЕНСОРНАЯ И АССОЦИАТИВНАЯ КОРА К

Сенсорные сообщения от периферии достигают основной чувствительной зоны коры головного мозга, где их местоположение и интенсивность анализируются (1). Импульсы затем направляются к ассоциативной чувствительной зоне коры головного мозга, где сигналы интерпретируются (2). Если действие необходимо, о сигналах должно быть сообщено в моторные ассоциативные области, где на это необходимо выдать программы и структуры моторных действий (3), а потом направить их в ОДО, что тогда уже возбуждает надлежащие группы мышц, чтобы выполнить движение и действие (4).

РЕШЕНИЕ I ← ИНТЕРПРЕТАЦИЯ K



3, ДЕЙСТВИЕ A ОЩУЩЕНИЕ I 2, 4, ↓ 1 ↑

Произвольные движения выполняются моторными структурами переднего мозга, особенно корой. Предцентральная извилина является местом основной двигательной области коры головного мозга (ОДО). ОДО порождает корково-ядерные и кортико-спинальные (условного стимула) тракты, спускающиеся, чтобы закончиться на низших мотонейронах ствола головного мозга и спинного мозга. Корково-ядерные волокна регулируют движения глаз, лица и языка; волокна условного стимула регулируют движение в туловище и конечностях. Приблизительно 80% волокон условного стимула пересекают среднюю линию в продолговатом мозгу и формируют боковой тракт условного стимула, заканчивающийся на спинальных мотонейронах, регулирующих дистальные мышцы конечности для контроля мелкой моторики. Приблизительно 20% волокон условного стимула спускаются на ту же сторону, формируя вентральный тракт условного стимула, затем перекрещиваются, чтобы закончиться на мотонейронах для осевых и проксимальных мышц конечности, регулируя грубые движения.

Мозжечок (МК) и базальные ганглии (БГ) являются главными подкорковыми моторными системами, помогающими координировать и объединить различные формы движения. Эти функции выполняются в сотрудничестве с моторными областями коры головного мозга.

РОЛЬ МОЗЖЕЧКА В ДВИГАТЕЛЬНОЙ КООРДИНАЦИИ И ОБУЧЕНИИ

МК человека является хорошо видимой структурой, примыкающей к задней части ствола головного мозга мозжечковыми ножками. Его выдающееся положение связано с диспропорциональным ростом полушарий мозжечка, которые критически важны в координации речи и быстрых движений рук и глаз, а также для приобретения знаний и при выполнении заданий на моторику.

Организация системы входной и выходной информации. МК состоит из как бы слежавшейся и густо испещренной извилинами мозжечковой коры и более глубоких мозжечковых ядер. Кора мозжечка получает возбуждающие входы из премоторной области коры головного мозга, а также проприорецепторов и мышц через центры реле ствола мозга. Этот вход анализируется схемами коры мозжечка, а результат передается к глубоким ядрам мозжечка клетками Пуркинью, которые являются тормозными нейронами, высвобождающими тормозный нейромедиатор ГАМК (γ -аминослабую кислоту). Однако нейроны ядер мозжечка – т.е. его истинная мощность – являются возбуждающими и оканчиваются на двух мишенях: (1) красном ядре среднего мозга, посылающем нисходящие сигналы от мозжечка к спинномозговому моторным системам, и (2) на таламусе, посылающем сигналы из мозжечка к премоторной коре.

СВОИ ФУНКЦИИ МОЗЖЕЧОК ВЫПОЛНЯЕТ В ТРЕХ РАЗНЫХ ЗОНАХ

Элементарные знания функции мозжечка приобретаются в ходе исследований эффектов мозжечкового повреждения у людей и животных. Эти исследования указывают, что он важен для надлежащей и гладкой координации баланса, осанки и произвольных движений, но не для их инициирования. Моторные дефициты, произведенные мозжечковыми повреждениями, происходят на одной стороне тела. Недавние исследования также доказали, что МК вовлечен в моторное научение. МК имеет три функциональных подразделения: вестибулярный мозжечок, спинальный мозжечок и церебральный мозжечок.

Равновесие и движение глаз – Вестибулярный мозжечок работает с равновесием, движениями глаз и координацией головы/движениями глаз, осуществляется медиальной зоной. Входная информация к этой зоне прибывает из спинного мозга и вестибулярного аппарата внутреннего уха, а выходные сигналы – к моторным системам спинного мозга и глазодвигательным ядрам ствола мозга.

Осанка и локомоция. Спинальный мозжечок отвечает за координацию походки, осанки и передвижения, эти функции выполняет червь мозжечка (змеевидное образование), расположенный в промежуточной зоне. Червь мозжечка получает обширные входы от проприорецепторов суставов и мышц, и его выходные сигналы идут к моторным системам среднего и спинного мозга для регуляции напряженности в осевых и позных мышцах.

Отточенные движения. Церебральный мозжечок, состоя из мозжечковых полушарий, касается координации и сглаживания быстрых и точных движений дистальных мышц в конечностях и головы. Вход к полушариям мозжечка – от премоторной коры, а выходной сигнал – в корковые моторные области через таламус, а также к среднему мозгу и спинальным моторным системам. Корковые схемы полушарий мозжечка активно задействованы в функционировании системы обучения мозжечка.

МОЗЖЕЧОК МОЖЕТ ФУНКЦИОНИРОВАТЬ КАК КОМПЬЮТЕР, СРАВНИВАЮЩИЙ ОБРАЗЕЦ С ЭТАЛОНОМ

Механизмы, благодаря которым МК участвует в полной координации движений, не очень хорошо поняты. Один предложенный механизм – в том,

что это нейронное устройство работает компьютером, сглаживающим движения путем корректировки ошибочных сигналов.

Полушария мозжечка имеют двустороннюю связь с двигательной областью коры головного мозга и мышцами, чтобы координировать двигательную активность. Когда произвольное движение планируется (например, человек намеревается взять стакан), дополнительная моторная кора генерирует программы движения, передавая их к премоторным и основным двигательным областям коры головного мозга, а далее – мышцам через кортикоспинальный тракт (разворот 96). Те же команды премоторная кора посылает в МК через мозжечковые ядра реле в мосту. Кора мозжечка согласовывает эти команды с входной информацией от суставов и мышечных рецепторов и генерирует адекватные корректирующие сигналы обратной связи, которые посылает в двигательную область коры головного мозга через таламус. Это приводит в готовность двигательную область коры головного мозга, испытывающую потребность в регуляторах. Одновременно МК, действующий через красное ядро и его нисходящие связи с γ -мотонейронами, изменяет ригидность мышц и рефлексы растяжения, чтобы привести мышцы в соответствие с командами двигательной области коры головного мозга.

БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ КАК МОТОРНЫЕ ИНТЕГРАТИВНЫЕ ЦЕНТРЫ

Базальные ганглии (БГ) состоят из пяти соединенных подкорковых моторных структур – трех структур переднего мозга (хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар) и двух структур среднего мозга (черная субстанция, субталамус); красное ядро иногда рассматривается как функциональная часть БГ. БГ, как когда-то думали, формирует экстрапирамидную систему, регулируя грубую и низкую квалификацию движений (все же произвольную) – например, такие движения, как поддержание осанки и локомоция. Недавние исследования обширных двусторонних связей между БГ и моторными областями коры головного мозга подчеркивают взаимодействие между двумя моторными системами.

ПОВРЕЖДЕНИЯ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ МОЖЕТ ПРЕВРАТИТЬ ЧЕЛОВЕКА В ЛЕЖАЧЕГО ИНВАЛИДА

Серьезнейшие моторные патологии производятся поражениями или дегенеративными заболеваниями БГ – например, болезнью Паркинсона и чрезвычайно редкая хорей Хантингтона. БГ вовлечены в сложные интегральные двигательные функции, включая грубые произвольные движения – например, позный контроль или баллистические движения конечности. БГ также управляют мощностью двигательной области коры головного мозга через обширные связи обратного типа. Выходные проводящие пути БГ соответствуют этим двум функциям.

ИНФОРМАЦИЯ ИСХОДИТ ИЗ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО В МОТОРНУЮ КОРУ

Основной вход к БГ идет от премоторной коры до хвостатого ядра и скорлупы. Этот вход в объединенном виде поступает к бледному шару, который служит выходным центром, проектирующим, посредством таламуса, данные для премоторной и первичной двигательной областей коры головного мозга. Таким образом, БГ осуществляют контроль произвольной моторной активности. У субталамуса и черной субстанции, базоганглиозных компонентов среднего мозга, есть реципрокные связи с хвостатым ядром и скорлупой, и они также действуют как выходные центры к моторным ядрам ствола мозга, регулирующие движения глаз и контролирующие осанку и конечности. Рубростинальные и ретикулостинальные нисходящие проводящие пути могут добиться осевых эффектов путем контроля активности γ -мотонейронов спинного мозга (разворот 82) и, следовательно, ригидности мышц, рефлекса растяжения и проприоцептивных и кинестетических действий.

ЗАДАНИЯ: Используйте те же цвета, что и на предыдущей странице, для премоторной коры (С) и моторной коры (D).

1. Начните в верхнем левом углу, где раскрасьте различные структуры базальных ганглиев (А). Отметьте, что там только названия; структуры же, сколько их ни есть, представлены лишь одной – А.

2. Раскрасьте структуры мозжечка в левой части страницы. Раскрасьте иллюстрацию его функций.

3. Раскрасьте названия различных заболеваний в низу страницы. Используйте тот же цвет для большого X, свидетельствующего о заболевании.

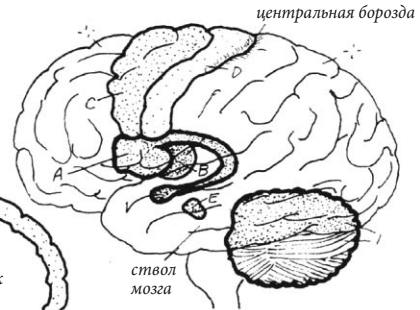
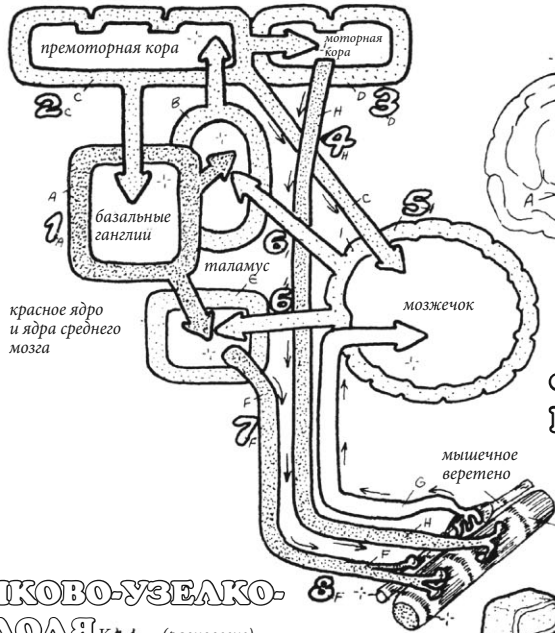
БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ: А
ХВОСТАТОЕ ЯДРО А¹-
СКОРАУПА А²-
БЛЕДНЫЙ ШАР А³-
СУБТАЛАМУС А⁴-
ЧЕРНАЯ СУБСТАНЦИЯ А⁵-

Базальные ганглии (БГ) являются моторными структурами в переднем мозгу (хвостатое тело, скорлупа и бледный шар) и среднем мозгу (субталамус, черная субстанция), которые объединяют произвольные и сложные непроизвольные движения. Поражения БГ производят тяжелейшие моторные нарушения (см. ниже). БГ имеют обширные двусторонние связи с корковыми моторными областями и мозжечком, а также имеют доступ к нисходящим проводящим путям для осевого и грубого контроля движения конечности.

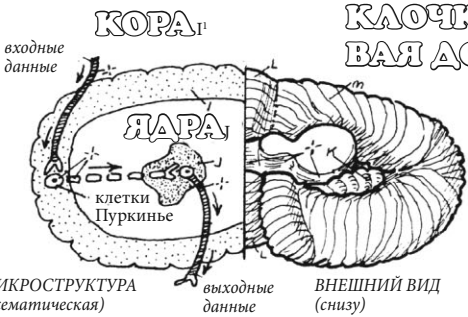
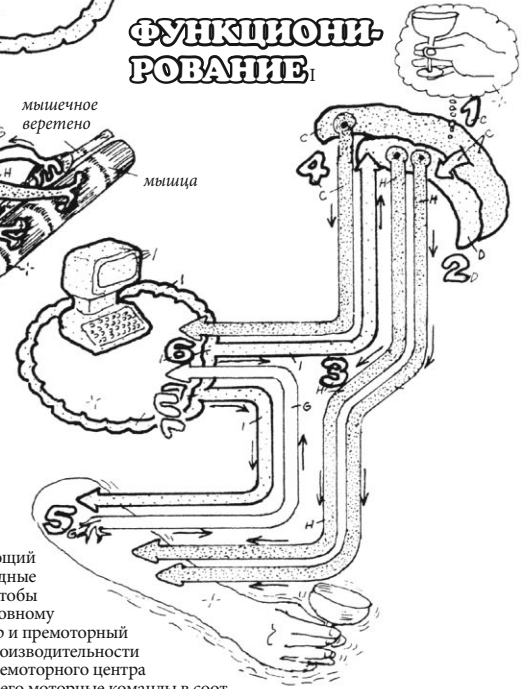
МОЗЖЕЧОК

Мозжечок (М-К) является крупнейшим центром моторной координации. Признаны три функциональных зоны. (1) Вестибулярный мозжечок состоит в основном из ключково-узловой доли и координирует баланс и глазное/головное движение в связи с вестибулярным аппаратом во внутреннем ухе. (2) Спинальный мозжечок состоит из червя, который получает вход от мышц и суставов и координирует осанку, походку и передвижение. (3) Церебральный мозжечок состоит из двух полушарий; это образование координирует и сглаживает быстрые и квалифицированные движения дистальных мышц. Кора М-Ка получает и объединяет вход от головного мозга и периферии и передает его к ядрам, служащим выходной структурой М-Ка. Ядра М-Ка находятся под подавляющим контролем клеток Пуркинье коры М-Ка.

ТАЛАМУС В
ПРЕМОТОРНАЯ КОРА С
МОТОРНАЯ КОРА Д
КРАСНОЕ ЯДРО Е
ЭКСТРАПИРАМИДАЛЬНЫЕ ПУТИ F
МЫШЕЧНЫЙ СЕНС. СИГНАЛ G
ПИРАМИДАЛЬНЫЙ ПУТЬ H



ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ



КЛЮЧКОВО-УЗЕЛКОВАЯ ДОЛЯ К (равновесие)

ЧЕРВЫ Л (осанка и локомоция)

ПОЛУШАРИЕ М (координация)

МИКРОСТРУКТУРА (схематическая) выходы данные ВНЕШНИЙ ВИД (снизу)

М-К может функционировать даже не как независимое нейронное устройство, а как компьютер, контролирующий команды корковых моторных центров и производительность моторных исполнительных элементов. Его выходные сигналы подаются, чтобы исправлять ошибочные сигналы и улучшать двигательную активность. Например, чтобы взять стакан устойчиво, дополнительный моторный центр (1) передает адекватные двигательные сигналы основному моторному центру (2), который передает их мышцам руки (3). Одновременно дополнительный моторный центр и премоторный центр посылают подобные сигналы в М-К (4). Мышца и объединенные рецепторы сообщают М-Ку о своей производительности и положении (5). М-К сверяет производительность исполнительных элементов с моторными командами от премоторного центра и отправляет сигналы исправления ошибки, откликаясь на сигнал премоторного центра (6), чтобы привести его моторные команды в соответствие. М-К также сигнализирует γ-эферентам, чтобы изменить тонус ригидности мышц и их готовность соответственно.

НАРУШЕНИЯ В БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЯХ И МОЗЖЕЧКЕ

ЧЕРНАЯ СУБСТАНЦИЯ: А **ХВОСТАТОЕ ЯДРО А¹** **СКОРАУПА А²** **МОЗЖЕЧОК: К**



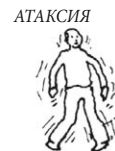
Дегенерация дофамин-эргических нейронов в черной субстанции приводит к болезни Паркинсона, частота которой увеличивается с возрастом; это характеризуется брадикинезией (бедностью движений), ригидностью и дрожью (тремором), а также неподвижным, словно маска, лицом.



Дегенерация нейронов в полосатом теле (хвостатое тело – скорлупа) вызывает хорею, болезнь, при которой организованная прогрессия произвольных движений, как при ходьбе, заменяется быстрыми непроизвольными движениями, напоминающие какой-то древний танец (хорею издавна называли пляской святого Вита). Болезнь Хантингтона является примером хореи, вызванной потерей ГАМК-эргических нейронов полосатого тела.



Дегенерация бледного шара приводит к атетозу – человек непроизвольно совершает корчи руками (скручивает их и вращает ими), но иногда и другими дистальными частями тела.



Передний оптический аппарат глаза формирует четкое изображение на сетчатке, слое нервной ткани, расположенном позади глаза на его внутренней поверхности. Изображение, попадающее на поверхность сетчатки, производит сигналы на мозаике фоторецепторов; они преобразуют фотоны падающего света в сигналы нерва. Таким образом сетчатка формирует перекрестное изображение, которое передается зрительными путями к подкорковым и корковым интегральным зрительным центрам. Они восстанавливают трехмерные визуальные изображения, которые мы воспринимаем. На этом развороте мы изучаем оптические структуры и функции глаза.

ГЛАЗ – ОПТИЧЕСКИЙ ПРИБОР, ФУНКЦИИ КОТОРОГО – РЕФРАКЦИЯ, КОНВЕРГЕНЦИЯ И ФОКУСИРОВАНИЕ ЛУЧЕЙ СВЕТА

Оптические функции глаза, если исходить из представлений, что глаз – это оптический прибор, должны преломлять световые лучи, исходящие от объектов, и фокусировать их на *сетчатке*. Объекты могут быть столь же простыми, как точечный источник света (маленькая отдаленная свеча), или более сложными, такими как линии и круги, или еще более сложными постоянными или движущимися формами, такими как здания или птица в полете. Изображения на сетчатке всегда меньше, чем сами объекты. В человеческой *глазной ямке* (маленькое пятно сетчатки в заднем полюсе глаза и вдоль его центральной оптической оси), где пространственное зрение лучше всего развито, размер изображения всегда меньше, чем 1 мм, будь то дерево или лист!

Роговица и водянистая влага являются первичной средой рефракции. Световые лучи проходят через несколько *прозрачных* сред в глазу прежде, чем попасть на фоторецепторы сетчатки. Эти среды помогают преломить и лучи и дать им сходиться так, чтобы изображение, падающее на сетчатку, было инвертировано и меньше, чем объект. Первой из этих сред является *роговица*, из-за своей более высокой плотности (по сравнению с воздухом) и кривизны поверхности преломляющая лучи внутрь, как выпуклая линза. Дефекты роговичного преломления являются причиной *астигматизма*. Затем лучи проходят через водянистую влагу, вязкую жидкость в *передней камере глаза* (между хрусталиком и роговицей). Эта жидкость производится в *ресничном теле* и выделяется через *венозный канал склеры*. Чрезмерное давление жидкости в передней камере глаза (обычно приблизительно 20 мм рт. ст.) является причиной глаукомы, серьезного офтальмологического нарушения, которое в итоге всегда вызывает слепоту (не все пациенты с глаукомой доживают до момента полной слепоты).

Радужка и зрачок регулируют количество света, поступающего в глаз. Круглый зрачок является апертурой, сформированной кольцом пигментированных гладких мышц, называемых *радужкой*. Сокращение мышц *сфинктера* радужки сжимает зрачок; ее *мышца-дилататор* расширяет его. Известная функция зрачка является *рефлексом на свет*. При действии яркого света, зрачок сужается, чтобы позволить меньшему количеству света входить в глаз; в темноте зрачок расширяется, чтобы позволить войти большему количеству света. Другая функция зрачка – сосредоточивание на близких объектах (см. ниже). Симпатические нервы расширяют зрачок, а парасимпатические нервы сужают его.

Хрусталик может изменять свою кривизну для фокусировки объекта. Световые лучи, после прохождения через переднюю камеру глаза и зрачок, падают на прозрачный *хрусталик* глаза, действующий как двояковыпуклая линза. Параллельные лучи (т.е. больше чем с 6 м), поступая в периферию хрусталика, преломляются кнутри, сходясь в фокусе позади хрусталика и вдоль его *оптической оси* – прямой линии, проходящей через центр хрусталика. В рукотворной линзе фиксировано *фокусное расстояние* (т.е. расстояние между линзой и ее центром). Человеческий хрусталик может активно изменить это расстояние (16 мм в покое) путем изменения своей кривизны (см. ниже). Из-за двояковыпуклости хрусталика изображение,

ОПТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ГЛАЗА

сформированное о сетчатке, перевернуто. Мозг инвертирует это изображение так, чтобы наши мысленные изображения объектов были правильными. Позади хрусталика существует еще последняя прозрачная среда, гелеподобное *стекловидное тело*, помогающее поддержать сферическую форму глазного яблока.

Аккомодация представляет собой рефлекс регуляции фокусировки хрусталика. Способность хрусталика формировать четкое изображение на сетчатке лучше всего может быть показана во время сосредоточения на близком объекте. Рефлекс, регулирующий эту функцию, называют *аккомодационным рефлексом*. Хрусталик удерживается на месте *связками хрусталика*, прикрепленными к нему, и *цилиарными мышцами*. Когда эти мышцы сокращаются, связки ослабевают, уменьшая давление на хрусталик. В результате упругий хрусталик расслабляется, принимая сферическую форму; это уменьшает его фокусное расстояние. Расслабление цилиарных мышц отделяет связки от хрусталика и увеличивает их давление на хрусталик, заставляя его сплюснуться; это увеличивает фокусное расстояние. Чтобы сформировать четкие изображения отдаленных объектов на сетчатке, цилиарные мышцы расслабляются, чтобы сгладить хрусталик; поскольку около объектов они совершают сокращение, чтобы сильнее искривить хрусталик. Способность хрусталика изменять кривизну для увеличения четкости изображения называют *аккомодацией*. Симпатические нервы расслабляют цилиарные мышцы для взглядывания вдаль, а парасимпатические нервы сокращают их для рассматривания чего-то вблизи.

Аккомодация также включает изменения в размере зрачка. Когда происходит переход от рассматривания далекого объекта к рассмотрению близкого, зрачок сужается. Эта *зрачковая реакция сужения* увеличивает глубину поля зрения из-за малой величины отверстия, увеличивая резкость фокуса, дает четкое представление о близких объектах. Поскольку два глаза сходятся во время реакции рассматривания предметов вблизи, проявление сужения зрачков также называют *реакцией дивергенции*.

ПРОБЛЕМЫ СО ЗРЕНИЕМ ИЗ-ЗА ОПТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ ГЛАЗА

Причиной проблем со зрением могут быть периферические нарушения, различные оптические патологии глаза, или же они могут проистекать от дисфункций сетчатки или центральных отделов.

Пресбиопия и катаракты – возрастные патологии хрусталика. Эластичность хрусталика резко уменьшается в течение взрослой жизни так, что к началу шестого десятка люди теоретически должны полностью потерять способность к аккомодации, это называется *пресбиопией*. Чтобы исправить это, требуются двояковыпуклые корректирующие линзы для задач близкого видения, например, чтения. Другими связанными со старением заболеваниями хрусталика являются катаракты, вызванные накоплением пигмента в хрусталике, делающим его непрозрачным и вызывающем светорассеяние, и заставляя глаза как бы блестеть. Катаракты теперь лечатся путем замены хрусталика на искусственный.

Близорукость и дальнозоркость возникают из-за неправильной формы глаза. Некоторые глазные патологии вызываются дефектами формы глазного яблока. Длинные и эллиптические глаза вызывают близорукость, при которой фокус падает перед сетчаткой, приводя к стертым визуальным изображениям (*миопии*). Чтобы рассмотреть что-то получше, человек должен поднести объект к самому глазу. Этот дефект исправляется путем размещения перед глазами двояковогнутых линз. Они преломляют световые лучи, прежде чем те войдут в глаз, как если бы человек приближал объект. Короткие глазные яблоки вызывают *гиперопию*; здесь фокус находится за сетчаткой. Гиперопичные пациенты видят отдаленные объекты лучше близких (*дальнозоркость*). Двояковыпуклая корректирующая линза сводит световые лучи, прежде чем те войдут в глаз, как если бы человек рассматривал далекий объект.

ЗАДАНИЯ: Наиболее светлым закрасьте А, В, С и G.

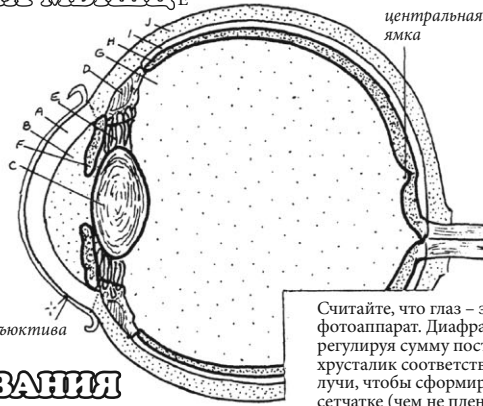
1. Начните со структуры глаза и его сравнения с фотоаппаратом.
2. Раскрасьте блок о преломлении света.
3. Раскрасьте дефекты и коррекцию формирования изображения.

4. Раскрасьте три примера корректировки близорукости, отметив, что пресбиопия (справа) является проблемой, связанной с аккомодацией (пример 1).

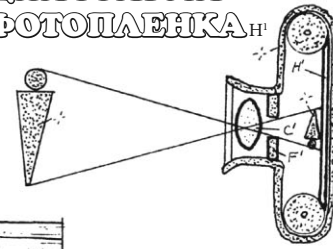
5. Следуйте пронумерованной последовательности шаг за шагом по поводу контролю рефлексов, связанных с близорукостью.

РОГОВИЦА
ВОДЯНИСТАЯ ВЛАГА
ХРУСТАЛИК
СВЯЗКИ ЦИЛИАРНЫХ МЫШЦ
РАДУЖКА
СТЕКЛОВИДНОЕ ТЕЛО
СЕТЧАТКА
СОСУДИСТАЯ ОБОЛОЧКА
СКЛЕРА
ЗРИТЕЛЬНЫЙ НЕРВ

СТРУКТУРА ГЛАЗА



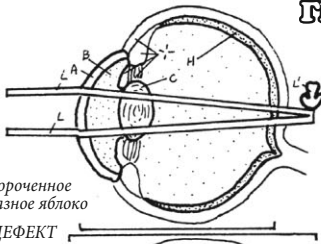
ХРУСТАЛИК
ДИАФРАГМА
ФОТОПЛЕНКА



Считайте, что глаз – это почти вышедший ныне из употребления нецифровой фотоаппарат. Диафрагмой глаза является радужка, изменяющая апертуру зрачка, регулируя сумму поступления света. Искривленная роговица и двояковыпуклый хрусталик соответствуют составной линзе, преломляющей и сводящей световые лучи, чтобы сформировать инвертированные изображения на светочувствительной сетчатке (чем не пленка). Цилиарные мышцы изменяют искривление хрусталика для резкого изображения; а вот в фотоаппарате линза двигается взад-вперед.

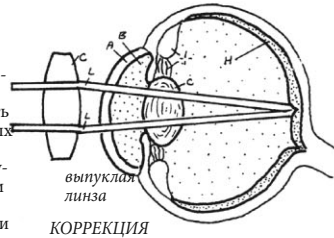
ДЕФЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИЗОБРАЖЕНИЯ

(дальнозоркость)
ГИПЕРОПИЯ



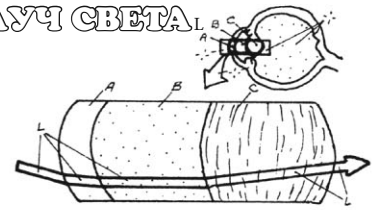
укороченное глазное яблоко
ДЕФЕКТ

Глазное яблоко считают нормальным (эмметропическим), если в покое оно может сфокусировать параллельные лучи от отдаленных объектов резко на сетчатке. Короткие глазные яблоки фокусируют изображения позади сетчатки (дальнозоркость; гиперопия), дефект исправляется при помощи выпуклых линз (двойковыпуклых очков). Длинные глазные яблоки фокусируют изображения перед сетчаткой (близорукость; миопия), дефект исправляется при помощи вогнутых линз (двойковогнутых очков).

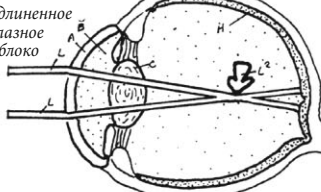


КОРРЕКЦИЯ

РЕФРАКЦИЯ
ЛУЧ СВЕТА

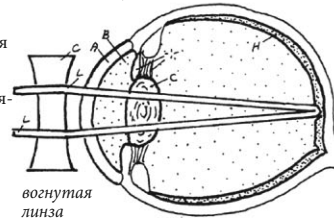


Световые лучи, проходя через прозрачные среды различных удельных весов, преломляются (это рефракция). Плотность и искривление среды определяют степень рефракции. Рефракция необходима для формирования изображения маленького размера на сетчатке. Преломляющие среды глаза (роговица и хрусталик) вместе действуют как единая выпуклая система линз (приведенный глаз), позволяя формироваться маленьким перевернутым изображениям объектов на сетчатке.



удлинненное глазное яблоко

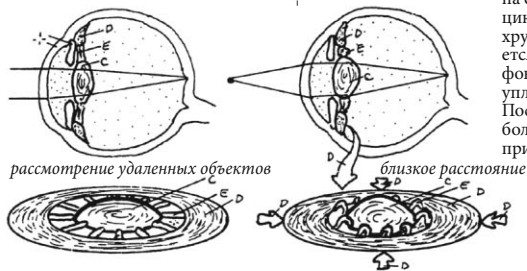
МИОПИЯ
(близорукость)



вогнутая линза

ПОМОЩЬ ПРИ БЛИЗОРУКОСТИ

1. АККОМОДАЦИЯ

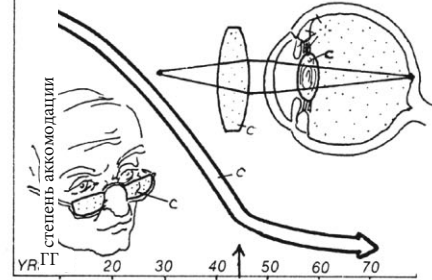


рассмотрение удаленных объектов

близкое расстояние

По мере того как отдаленный объект придвигается поближе, изображение проявляется позади сетчатки. Чтобы получить изображение резко на сетчатке, хрусталик осуществляет аккомодацию: сокращаются цилиарные мышцы, связки хрусталика расслабляются, и хрусталик округляется. Это сдвигает центр поближе к хрусталику, фокусируя изображение. С возрастом хрусталик уплотняется и аккомодация его уменьшается. После возраста примерно 55 аккомодация больше невозможна (пресбиопия), требуется применение линз (очков) для чтения и т.п.

ПРЕСБИОПИЯ



2. СУЗЕНИЕ ЗРАЧКА



При аккомодации радужка также сжимается, чтобы сузить зрачок, разрешая увеличенную глубину фокуса. Для очень близких объектов двигаются внешние глазные мышцы, глазные яблоки уходят внутрь (сходятся), чтобы сосредоточить острый фокус.

3. КОНВЕРГЕНЦИЯ МЫШЦ

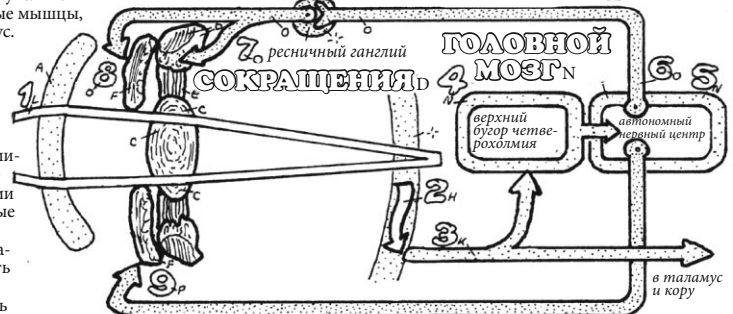
МЫШЦАМ



Световые лучи от приближающегося объекта (1) формируют размытое изображение позади сетчатки (2). Сигналы размытого изображения (3) ощущаются мозговыми визуальными центрами (4), которые активируют моторные центры среднего мозга (5), чтобы послать корректирующие моторные сигналы для аккомодации хрусталика. Парасимпатические волокна (6) выпускают ацетилхолин, чтобы сократить цилиарные мышцы (7), которые расслабляют хрусталик для резкого сосредоточения; эти нервы также стимулируют радужку, чтобы сжать зрачок (8). Симпатические волокна высвобождают норадреналин, чтобы стимулировать радужку, которая расширяет зрачок (9).

КОНТРОЛЬ РЕФЛЕКСОВ, СВЯЗАННЫХ С БЛИЗОРУКОСТЬЮ

СУЗЕНИЕ ← ПАРАСИМПАТИКА



РАСШИРЕНИЕ ← СИМПАТИКА

Сетчатка – слоистая нервная ткань, покрывающая заднюю внутреннюю поверхность глаза. За исключением слепого пятна и ямки, структура сетчатки является однородной. Фоторецепторы сетчатки преобразуют световые стимулы в нервные импульсы, а другие нейроны сетчатки преобразуют эти сигналы в две размерных карты, передающиеся головному мозгу.

КЛЕТКИ СЕТЧАТКИ ФОРМИРУЮТ ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ СХЕМУ

Сетчатка содержит пять типов и три слоя нервных клеток. Среди нейронов сетчатки *клетки-фоторецепторы* (клетки ФР), *биполярные клетки* (клетки БП), *ганглиозные клетки* (Г-клетки), горизонтальные клетки и амакриновые клетки. Наиболее удаленный слой – клетки ФР, средний слой – клетки БП, а самый внутренний слой – Г-клетки, формируют три главных слоя сетчатки. Горизонтальные клетки и амакриновые клетки расположены между слоями клеток ФР и Г-клеток соответственно.

Так как клетки ФР формируют наиболее удаленный слой сетчатки, световые лучи должны пройти через все слои сетчатки прежде, чем попасть на них. Адаптивное преимущество этой структуры может касаться *содержащего меланин* слоя пигментных клеток, найденного ближе ко внешней части клеток ФР. Меланин образует внутреннюю глазную поверхность черного заднего отражения для предотвращения освещения слишком ярким светом. Световые и темновые стимулы изменяют возбудимость клеток ФР; они посылают сигнал через синапс в клетки БП, в свою очередь влияющие на активность Г-клеток, выходных путей сетчатки. Аксоны Г-клеток, передавая нервные импульсы головному мозгу, собираются в диске зрительного нерва, где они формируют *зрительный нерв*. Световые стимулы, падающие на диск зрительного нерва, не могут быть восприняты (слепое пятно) из-за отсутствия клеток ФР.

Горизонтальные клетки модулируют активность смежных клеток ФР, а амакриновые клетки модулируют активность смежных Г-клеток. Так как нейроны сетчатки имеют мало аксонов (они не имеют их, кроме Г-клеток), они производят медленные, градуируемые потенциалы.

ПАЛОЧКИ И КОЛБОЧКИ ИМЕЮТ РАЗНЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

Сетчатка содержит два вида клеток ФР: *палочки* и *колбочки*. Палочки являются намного более многочисленными, чем колбочки, очень чувствительны к свету (низкий порог) и функционируют в тусклом свете (*ночное зрение*). Глаза ночных животных содержат в основном палочки. Колбочки требуют для активации больше света, чувствительны к цветам и функционируют лучше всего в *дневном зрении*. Палочки находятся в основном на периферии сетчатки; колбочки в большей степени сконцентрированы в ямке. Существует также больше Г-клеток на единицу области ямки, обеспечивая прямые каналы (одна колбочка на одну Г-клетку) между колбочками и клетками головного мозга. На периферии сетчатки отношение клетки к нейрону рецептора очень высоко (100 палочек на 1 Г-клетку); это увеличивает светочувствительность Г-клеток. Ямка используется для дневного, цветового зрения и для того, что требует большой *остроты зрения*, такой как чтение мелкого шрифта. При осмотре объекта тщательно двигаются глаза, так, чтобы ямка была помещена непосредственно вдоль оптической оси глаза. Периферия сетчатки идеальна для ночного зрения, будучи столь чувствительной, что свечи могут быть замечены на расстоянии в 15 и более километров.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КАСКАД И ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ОТВЕТЫ В ПАЛОЧКАХ

Молекулы фоторецептора в палочках обнаруживают свет и вызывают химические явления, реализуемые через вторичные посредники, чтобы изменить электрические свойства палочек. Свет гиперполяризует палочки.

Циклический ГМФ опосредует влияние света на ФР клетки палочек.

Как в действительности свет становится причиной гиперполяризации

РОЛЬ СЕТЧАТКИ В ФОТОТРАНСДУКЦИИ И ОБРАБОТКЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ

клеточной мембраны палочки? В темноте ионы натрия постоянно входят в палочки через Na^+ каналы; это поддерживает клетку в деполяризованном состоянии. Стимуляция клеток-палочек светом уменьшает внутриклеточные уровни циклического ГМФ, внутриклеточного вторичного посредника. В палочке Na^+ каналы *контролируются циклическим ГМФ* – т.е. натриевые ворота открыты, когда циклический ГМФ связывается с белком канала. Таким образом, уменьшение уровня циклического ГМФ приводит к закрытию Na^+ каналов, гиперполяризуя мембрану палочки. Как в действительности свет изменяет уровни циклического ГМФ?

Родопсин, реакция на свет и циклический ГМФ. Палочки имеют в своей внешней зоне многочисленные пленчатые *диски*, каждый содержит миллионы молекул *родопсина*, молекул белка-фоторецептора. Родопсин является мембраносвязанным белком, состоящим из белка, *опсина*, и светочувствительного пигмента, *ретицина* (ретиальдегида, ретиналя). В его положении "11-цис" углеводородная цепь ретиналя связана с опсином. Свет переключает цепочку во "все транс" положение (*световая реакция*), отделяя ретинин от опсина. Это разделяет активирует смежный G-белок, так называемый *трансдуцин*, в свою очередь активирующий смежный фермент фосфодиэстеразу. Этот фермент преобразует циклический ГМФ в 5'-ГМФ, таким образом снижая уровень циклического ГМФ. Так как наличие циклического ГМФ сохраняет Na^+ каналы открытыми, его отсутствие приводит к закрытию этих каналов и гиперполяризации мембраны палочки. Эффект этого молекулярного каскада состоит в том, чтобы усилить световой сигнал; в результате для каждого активированного родопсина тысячи закроются Na^+ каналы. Подобные родопсину белки фоторецептора также найдены в клетках-колбочках, которые чувствительны к синему, зеленому и красному цветам и выполняют видение в цвете.

Запасы родопсина адаптивно возобновляются в темноте. Уставившись на очень яркий белый лист, вы временно ухудшите свое зрение; закрытие глаз восстанавливает зрение. Высокая освещенность уменьшает поставку родопсина. В темноте родопсин медленно ресинтезируется комбинацией опсина с *витамином А*, окисленной формой ретиналя (*адаптация к темноте*). Дефицит витамина А может привести к *куриной слепоте* (неспособности видеть в темноте). Во время адаптации к темноте чувствительность сетчатки постепенно, но заметно увеличивается (в 100000 раз за 20 минут). Адаптировавшийся к темноте глаз может обнаружить единственный квант света.

НЕЙРОНЫ СЕТЧАТКИ ИНТЕГРИРУЮТ ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ ОТ ПАЛОЧЕК И КОЛБОЧЕК

Объекты в полях зрения являются совокупностью светлых и темных точек с изображением точки на сетчатке. Интегральные нейроны сетчатки используют тормозные и возбуждающие механизмы, чтобы построить перекрестную карту изображения и передать ее в головной мозг.

Синаптическое возбуждение или торможение играет важнейшую роль в рефлекторных контурах сетчатки. В темноте деполяризованные палочки стимулируют тормозные БП клетки, в свою очередь ингибирующие Г-клетки. Ингибированные Г-клетки не посылают сигналы в мозг, интерпретирующий это как темное пятно. Легкие стимулы гиперполяризуют палочки; это передает их возбуждение на БП клетки, вызывающие подавление Г-клеток. Активированные Г-клетки посылают сигналы в головной мозг, указывая на наличие света.

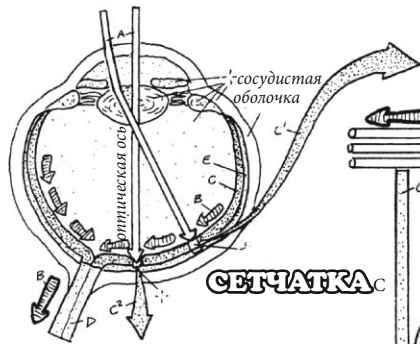
Сетчатка формирует двухмерную карту и передает в головной мозг. Большинство объектов являются более сложными, чем источник света; они стимулируют ФР клетки сетчатки во многих различных точках, соответствуя форме изображения и размеру. Сигналы от клеток ФР сетчатки объединяются тормозными и возбуждающими вставочными нейронами сетчатки, чтобы построить перекрестную карту, передаваемую к головному мозгу аксонами Г-клеток.

ЗАДАНИЯ: Используйте те же цвета, как и на предыдущей странице, для А, С и D.

1. Начните в верхнем левом углу с маленькой диаграммы глаза. Затем поработайте начиная от пигментного эпителия (Е) вверх.

2. Раскрасьте нижний блок, начиная с увеличенной клетки палочки (G) на крайнем левом поле. Обратите внимание, что только мембрана клетки (G¹) окрашена, наряду с дисками (M¹) во внешней зоне.

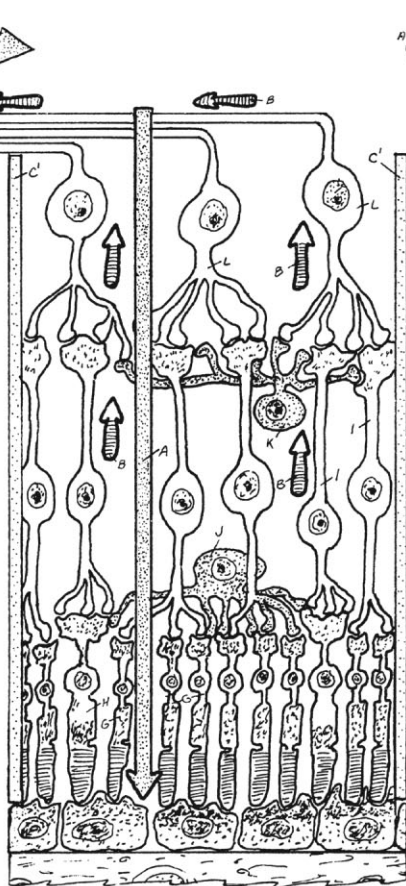
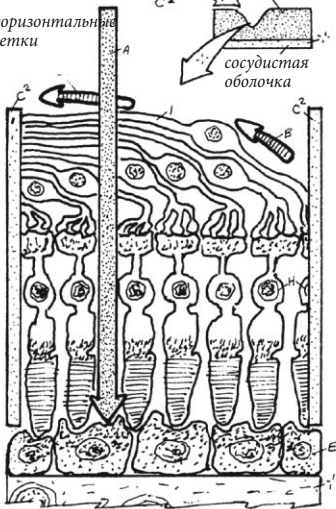
ПЕРФЕРИЯ C'



сетчатка

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ЯМКА

в горизонтальные клетки



↓ ЛУЧ СВЕТА A

← НЕРВНЫЙ СИГНАЛ B

ЗРИТЕЛЬНЫЙ НЕРВ:

ГАНГЛИОЗНЫЕ КЛЕТКИ:

Ганглиозные (Г) клетки – крупные нейроны, проводящие импульсы от сетчатки до зрительных центров головного мозга. Аксоны Г-клеток формируют зрительный нерв.

БИПОЛЯРНЫЕ КЛЕТКИ:

ГОРИЗОНТАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ,

АМАКРИНОВЫЕ КЛЕТКИ K

Биполярные клетки (БП-клетки) передают сигналы от клеток ФР до Г-клеток. Горизонтальные и амакриновые клетки ингибируют и, поскольку занимаются только этим, не имеют аксонов. Горизонтальные клетки взаимодействуют с клетками ФР; амакриновые клетки взаимодействуют с Г-клетками.

ФОТОРЕЦЕПТОРНЫЕ КЛЕТКИ (ФР)

ПАЛОЧКИ, КОЛБОЧКИ N



периферическое зрение

Палочки и колбочки сетчатки и есть клетки ФР. Палочки демонстрируют низкий порог (высокую чувствительность) к свету и функционируют в сумерках и ночью; колбочки имеют высокий порог (низкую чувствительность) к свету и функционируют днем, позволяя взглянуть на мир в цвете и при этом не обжечь глаза ярким светом (люди с полностью черно-белым зрением с трудом могут выносить дневной свет и вынуждены носить черные очки).

ПИГМЕНТНЫЕ КЛЕТКИ K



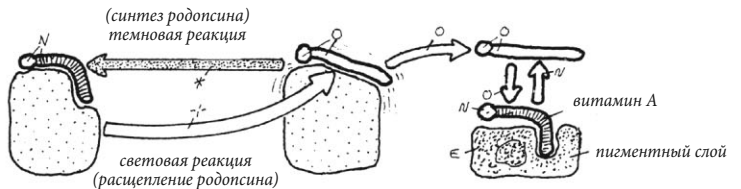
центральное зрение

Центральная ямка содержит в основном колбочки. Клетки БП и Г отодвинуты, чтобы позволить свету падать именно на колбочки. Отношение почти 1:1 между колбочками и Г-клетками (не показаны) позволяет ямке быть центром высшей остроты зрения и пространственной дискриминации (дневное

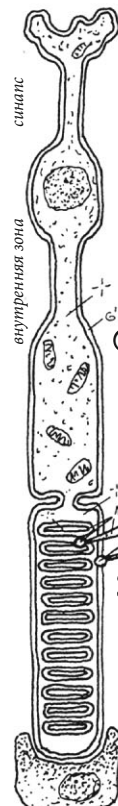
зрение). Сетчаточная периферия содержит в основном палочки, имеющие высокое отношение конвергенции с Г-клетками (100:1). Эти особенности делают сетчаточную периферию очень чувствительной в низком освещении (ночное зрение).

СТИМУЛЯЦИЯ ФОТОРЕЦЕПТОРА

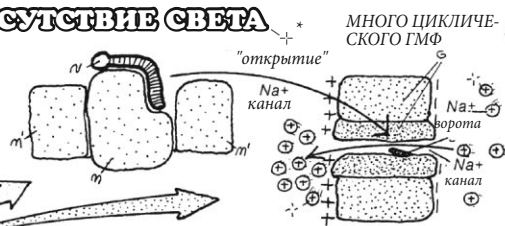
МЕМБРАНА ФОТОРЕЦЕПТОРА C'
РОДОПСИН: ОПСИН 11-ЦИС-РЕТИНАЛЬ N
ТРАНС-РЕТИНАЛЬ O
ДИСК M'



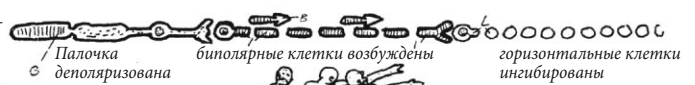
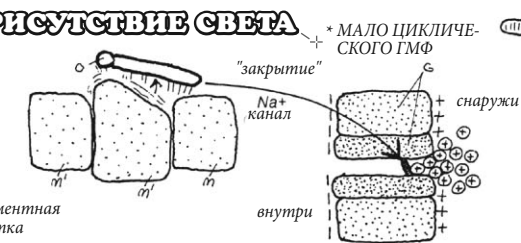
Палочки содержат светочувствительную молекулу, родопсин (Р). Р состоит из белка, опсина, приложенного к пигменту, ретинину. Свет физически изменяет ретинин от формы 11-цис до формы транс, вызывая электрическую активность в клетке ФР. В темноте Р преобразуется рекомбинацией опсина с восстановленным ретинином с 11-цис (темновая реакция). Регенерация происходит и в палочках, и в основном слое пигмента. Последний может сохранить ретиналь с 11-цис как витамин А, который он получает из крови.



ОТСУТСТВИЕ СВЕТА



ПРИСУТСТВИЕ СВЕТА



В темноте молекулы Р стабильны, сигнальный Na⁺ оставляет свои каналы открытыми. Приток Na⁺ деполаризует палочки и их синапсы. Это активирует подавляющие биполярные клетки (БП), проявляющие торможение горизонтальных клеток. Таким образом, Г-клетки в темноте не проявляют себя.



На свету разложение молекул Р сигнализирует Na⁺ каналам, чтобы закрылись. Это гиперполяризует палочки и их синапсы, приводя к торможению клеток БП. Ингибированные клетки БП разрешают увеличенную активность горизонтальных клеток (Г) и их аксонов, сообщая клеткам головного мозга о наличии света.

Из светлых и темных пятен, отображающихся на ее фоторецепторах, *сетчатка* генерирует организованную пространственную карту поля зрения, чтобы передать в *таламус* и *зрительную зону коры больших полушарий* большого мозга через его *ганглиозные клетки* (разворот 99). Эти функционально специализированные клетки сгруппированы в *тип Р*, кодирующий информацию о форме и цвете, и *тип М*, кодирующий движение и динамические свойства. Сигналы от этих клеток посылаются в *таламус*, а затем – в *первичную зрительную кору* и зрительные области высшего порядка, формирующие трехмерное изображение поля зрения, включая форму, яркость, контраст, цвет и движение.

Оптические пути сегрегированы. Аксоны ганглиозных клеток образуют *зрительный нерв*, покидая каждый глаз. Зрительные нервы обоих глаз сходятся в *зрительном перекресте*. Здесь волокна от носового сегмента каждой сетчатки переходят на противоположную сторону, а *височные* сегменты остаются на той же стороне. После частичного перекреста зрительный нерв называют зрительным трактом. Из-за перекреста правый и левый зрительные тракты несут сигналы, касающиеся левых и правых полей зрения соответственно. Анализ дефектов *поля зрения* помогают определить возможные местоположения поражений в зрительном пути.

ТАЛАМУС И СРЕДНИЙ МОЗГ ЯВЛЯЮТСЯ ПОДКОРКОВЫМИ ЗРИТЕЛЬНЫМИ ЦЕНТРАМИ

Большинство аксонов ганглиозных клеток в зрительном тракте, касающиеся зрительного восприятия, заканчиваются в зрительных центрах зрительного бугра, т.е. таламуса – латеральном коленчатом теле. Аксоны ганглиозных клеток образуют свой первый синапс в *парвоцеллюлярном* и *магноцеллюлярном* слоях латерального коленчатого тела. Здесь различные сигналы от сетчатки объединяются перед дальнейшей передачей в зрительную зону коры головного мозга. Меньшее число волокон зрительного тракта входит в средний мозг и оканчивается в верхнем бугре четверохолмия и ретикулярной формации. Верхний бугор четверохолмия координирует аккомодацию и световые рефлексы, затрагивающие хрусталик и зрачок, а также некоторые глазные и головные рефлексы движения; участвует в визуальной обработке. Ретикулярная формация принимает участие в корковой активации, возбудимости во сне.

ПЕРВИЧНАЯ ЗРИТЕЛЬНАЯ КОРА ЯВЛЯЕТСЯ ПЕРВОНАЧАЛЬНЫМ УЧАСТКОМ ВИЗУАЛЬНОЙ ИНТЕГРАЦИИ В КОРЕ

Нейроны латерального коленчатого тела таламуса дают начало волокнам *зрительной лучистости*, которая проецирует на определенную область затылочной доли коры головного мозга, называемую *первичной зрительной корой* (ПЗК, полосатая кора, область 17).

Карта с сетчатки на ПЗК ретинотопична, но центральная ямка имеет непропорционально большое представительство. Вся сетчатка представлена в коре, от первой до последней точки, выверенным и организованным способом, так, чтобы каждая половина сетчатки и каждый квадрант могли быть ясно разграничены (*ретинотопическое картирование*). Повреждение ограниченных областей в ПЗК (например, при огнестрельных ранениях) приводит к слепоте в определенных областях поля зрения. Несмотря на то, что представительство сетчатки в зрительной зоне коры головного мозга очень точно, оно не одинаково для *ямки* и *периферии*. Ямка сетчатки, меньше чем 1 мм шириной, имеет очень большое представительство, в то время как намного более крупная периферия сетчатки имеет относительно меньшее представительство. Причина этого заключается в более высокой плотности ганглиозных клеток, исходящих из ямки, а также в существенной роли ямки в остроте зрения, пространственном восприятии и цветном видении – функциях, требующих большого числа нейронных единиц

ЗАДАНИЯ: Используйте более темные цвета от D до I.

1. Начните с большой иллюстрации в верхнем левом углу. Два цвета поля зрения (А, В) передаются вдоль зрительных путей к ПЗК в задней части мозга (который в данном примере представлен обратным размещением этих двух цветов). ПЗК получает только цвет А'. Различные структуры, составляющие зрительные пути, обозначены жирными стрелками, указывающими на их расположение на пути.

ГОЛОВНОЙ МОЗГ И ЗРЕНИЕ

и большей мозговой области для анализа и интеграции.

Нейроны зрительной коры образуют слои и функциональные колонки. Нейроны ПЗК, как другие области коры головного мозга, образуют шесть слоев. Клетки каждого слоя имеют различный вход и выход и выполняют различные зрительные функции. Звездчатые клетки в IV слое получают визуальный вход от таламуса. Клетки ПЗК также организованы в функциональные "колонки" перпендикулярно слоям. Два общих типа столбчатой организации были найдены. *Столбцы глазоного доминирования* чередуют входные данные от правого и левого глаз и отвечают так, чтобы доминировал какой-то один глаз. *Колонки ориентации* содержат все клетки, отвечающие на стимулы с определенной ориентацией. Нейроны в рамках одной колонки имеют одинаковую рецептивную область.

Простые и сложные клетки могут быть в одной и той же колонке ПЗК; они улавливают общие черты рассматриваемого предмета. По контрасту с ганглиозными клетками сетчатки, имеющими круглое рецептивное поле и отвечающими на точечный источник света, клетки IV слоя, основные реципиенты таламического визуального входа, чувствительны к стимулам с формами – например, с *линиями* и *краями*. Кроме того, стимул линии должен иметь определенную *ориентацию*, чтобы активировать клетку коры. Эти определяющие ориентацию нейроны, называемые *простыми клетками*, активируются, только если линия с их предпочтительной ориентацией перемещена в рецептивном поле. Некоторые нейроны зрительной зоны коры головного мозга отвечают на тот же стимул в любом положении в восприимчивой области, пока та же ориентация сохраняется. Эти *сложные клетки* могут быть истолкованы как датчики движения, так как они продолжают отвечать, когда стимул движется; сложные клетки расположены в рамках той же колонки ориентации выше и ниже простых клеток (в слоях II, III и V) и получают свой вход от простых клеток. Гиперсложные клетки объединяют входы от сложных клеток. В дополнение к колонкам другие организованные группы клеток в слоях II и III, названные "каплями" из-за своего обнаружения в материале, подкрашенном цитохром-оксидазой, имеют дело с цветовым восприятием.

УЧАСТКИ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ, ИМЕЮЩИЕ ВЫСШИЙ ПОРЯДОК, ОБРАБАТЫВАЮТ ДАННЫЕ О ФОРМЕ И ДВИЖЕНИЯХ РАССМАТРИВАЕМОГО

Вокруг ПЗК, также называемой *первичной зрительной корой*, имеются *визуальные области высшего порядка* (пронумерованные от 2 до 6). Эти области, когда-то названные *ассоциативными зрительными областями*, также имеют ретинотопические карты и получают свой вход первоначально от ПЗК. Они организованы с точки зрения информационного потока, и последовательно (1 → 2 → 3 → 4 → 5 → 6) и параллельно (1 → 2 → 4 или 1 → 5). Высшие зрительные области далее анализируют и объединяют входы ПЗК (линии, ориентации, простой цвет), чтобы закодировать более сложные и детализированные визуальные структуры (подробная форма, окрашенные изображения, обнаружение движения). Высшие зрительные области у обезьян и людей чрезвычайно обширны и хорошо развиты. Для высшего зрительного восприятия существуют два соответствия корковым проводящим путям (два потока). *Височный поток*, включающий области ассоциации высшего порядка затылочно-височной доли, имеет дело со все более сложными аспектами формы и цветного восприятия; информация в этом потоке черпается из ганглиозных клеток ретины Р-типа. Второй *теменной поток* объединяет импульсы, прибывающие из ганглиозных клеток М-типа, и включает пространственное восприятие и восприятие движения. Еще более высокого порядка височные визуальные области специализированы для узнавания и обозначения людей. Поражения в любой из этих областей влияют на свои определенные зрительные функции.

2. При окраске организации клетки начните с клетки слева, показанной соответственно ориентации кувшина. Затем сделайте разрез коры, в котором отображается пример нейронной связи. Далее окрасьте в правой части пример, демонстрирующий два аспекта колончатой организации клетки: по ориентации (которая включает в себя как простые, так и сложные клетки) и по главному доминированию (чередование правого и левого глаза). В целях упрощения клетки показаны только в слоях II, III и V.

Звуковые волны являются формой механической энергии. Различные части уха усиливают звуковые волны и преобразуют их в нервные импульсы; те передаются в *центральную слуховую систему*, где воспринимаются как отдельные значащие звуки. Звук производится частицами, вибрирующими в физической среде (воздухе, воде или твердом веществе). Два физических параметра характеризуют звуки: *амплитуда* и *частота*.

Амплитуда и громкость. Энергия (интенсивность) звука определяется его *пиковой амплитудой* – т.е. максимальной высотой синусоиды колебания. Громкость является перцептивным эквивалентом звука и выражается в *децибелах* (1 Дб = 0,1 бел), логарифмической единице. Громкость 0 децибел соответствует самому низкому порогу слышимости для людей при стандартном звуковом давлении 0,0002 дин/см². Диапазон громкости общих звуков варьирует между 20 децибелами у шепота, 60 у нормального разговора, 80 у интенсивного дорожного движения и 160 у реактивного самолета. Каждое увеличение громкости на 20-децибел соответствует 10-кратному увеличению интенсивности звука. Дискомфорт и боль начинают чувствовать при звуках 120 и 140 децибел соответственно.

Частота, высота тона и тембр. О *частоте* говорят как о числе колебаний – количестве циклов в секунду, или герц (1 Гц = 1 цикл/секунда). Слышимые звуковые волны имеют частоту от 1 до более чем 100000 Гц. Перцептивная копия звуковой частоты является *высотой звука*. Крик новорожденного воспринимается как высокий звук из-за его высокочастотности, вернее из-за доминирования высоких частот в звуковом потоке. После достижения половой зрелости у мужчин развивается гортань (про самцов обезьян сказали бы: голосовые мешки) с более толстыми голосовыми связками, производящими более низкую звуковую частоту (тональность) по сравнению с высокочастотным звуком голоса взрослой женщины. Средняя частота звука при разговоре составляет 120 Гц для мужчин и 250 Гц для женщин. Третьим перцептивным компонентом звука является его тембр, свойство, нелегко объяснимое физическими характеристиками звуковых волн. Идентичные музыкальные тоны одной громкости, испускаемые двумя различными инструментами, таким образом, могут быть восприняты каждый по-разному.

Слуховые возможности человека. Человеческое ухо при своей пиковой производительности – т.е. в детстве и раннем подростковом возрасте – может обнаружить звуковые волны в диапазоне частот 20–20000 Гц. Однако слуховая чувствительность, или *порог слышимости*, не является одинаковым для различных частот. Самая высокая чувствительность наблюдается для звуков в диапазоне 1–4 кГц, соответствующем нормальному диапазону звуков человеческой речи. Способности слуха различных животных варьируют. Собаки могут услышать звуки до 40 кГц (свисток кинолога, готовящего служебную собаку, часто неразличим для человеческого уха). Летучие мыши, обнаруживающие предметы на своем пути с помощью эхолокации, испускают звуки приблизительно 60 кГц (ультразвуки) и сами могут слышать ультразвуки до 100 кГц.

СРЕДНЕЕ УХО УСИЛИВАЕТ, А ВНУТРЕННЕЕ УХО ПРЕОБРАЗУЕТ ЗВУК

Ухо имеет три части: внешнее, среднее и внутреннее ухо. *Наружное ухо* состоит из *хряща*, покрытого кожей, который мы и называем собственно *ухом* (но это лишь *ушная раковина*) и *наружного слухового прохода*, вместе функционирующих как *раструб*, собирающий и канализирующий звуковые волны от большой периферической области в наружный слуховой проход. У некоторых животных, таких как собаки и кролики, мобильное наружное ухо работает как радарная антенна, которая фокусируется на источнике

звука, как только найдет его. Наружный слуховой проход функционирует как резонатор, помогая усилить волны определенных частот.

Барабанная перепонка и косточки среднего уха усиливают звук. Наружный слуховой проход заканчивается *барабанной перепонкой* (лат.: *eadrum*), тонкой, но прочной круглой пленкой упругой соединительной ткани, вибрирующей в ответ на давление звуковой волны. Барабанная перепонка является первым компонентом *среднего уха*, кроме того содержащего три маленьких косточки, названные *слуховыми косточками*, каждая размером со спичечную головку. Они формируют систему рычага с одним концом, связанным с барабанной перепонкой, а другим концом – с *овальным окном внутреннего уха*. Барабанная перепонка вибрирует в унисон с первой косточкой, *молоточком* (лат.: *malleus*), вторая косточка, *наковальня* (лат.: *incus*), находящаяся почти перпендикулярно к молоточку, формирует рычаг. Наковальня перемещает третью косточку, *стремячко* (лат.: *stapes*), в свою очередь бьющую по овальному окну внутреннего уха. Барабанная перепонка и слуховые косточки 20-кратно усиливают давление на овальное окно.

Структура улитки, слухового органа внутреннего уха. Колебания овального окна преобразуются в движение различных механических компонентов *улитки*, органа слуха внутреннего уха. Функция улитки в том, чтобы преобразовать звуковые волны в электрические сигналы для передачи к головному мозгу. Улитка (по форме действительно напоминает улитку) является спирально скрученной слепой трубой, широкой в основании и узкой на вершине. Некоторые ее компоненты имеют исключительно механические функции, другие играют роль в звуковой трансдукции. Форма намотки идеальна для максимизации длины трубы при минимальном общем размере.

Улитка содержит базальную мембрану, расположенную вдоль всей ее внутренней длины и делящую ее на две камеры: верхнюю (*лестницу преддверия*) и нижнюю (*барабанную лестницу*). Эти две камеры сообщаются в вершине улитки, *геликотрете*. Более тонкая мембрана (*рейснерова*) находится вдоль лестницы преддверия вдоль базальной мембраны, создает среднюю камеру. Улитковый проток заполнен жидкостью, называемой *эндолимфой*. Другие камеры содержат перилимфу, имеющую другой ионный состав. Эти ионные изменения важны для функционирования улитки.

Волосковые клетки – слуховые рецепторы и преобразователи. Колебания овального окна продуцируют бегущие волны в перилимфе лестницы преддверия. Эти волны передаются эндолимфе, а затем – основной базальной мембране, вынуждая ее вибрировать. Базальная мембрана поддерживает волосковые *клетки кортиева* органа, истинных слуховых рецепторов и *механоэлектрических датчиков* слуховой системы. Волосковые клетки на своей апикальной поверхности специализированы в реснитчатые структуры (*стереоцилии*), которая являются клеточными элементами трансдукции.

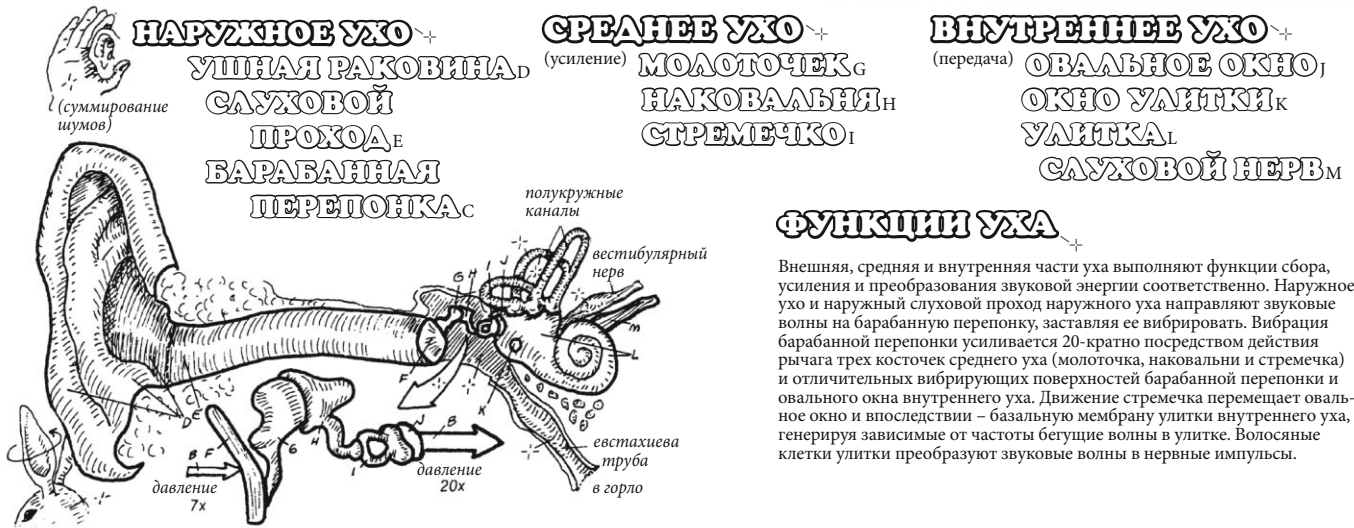
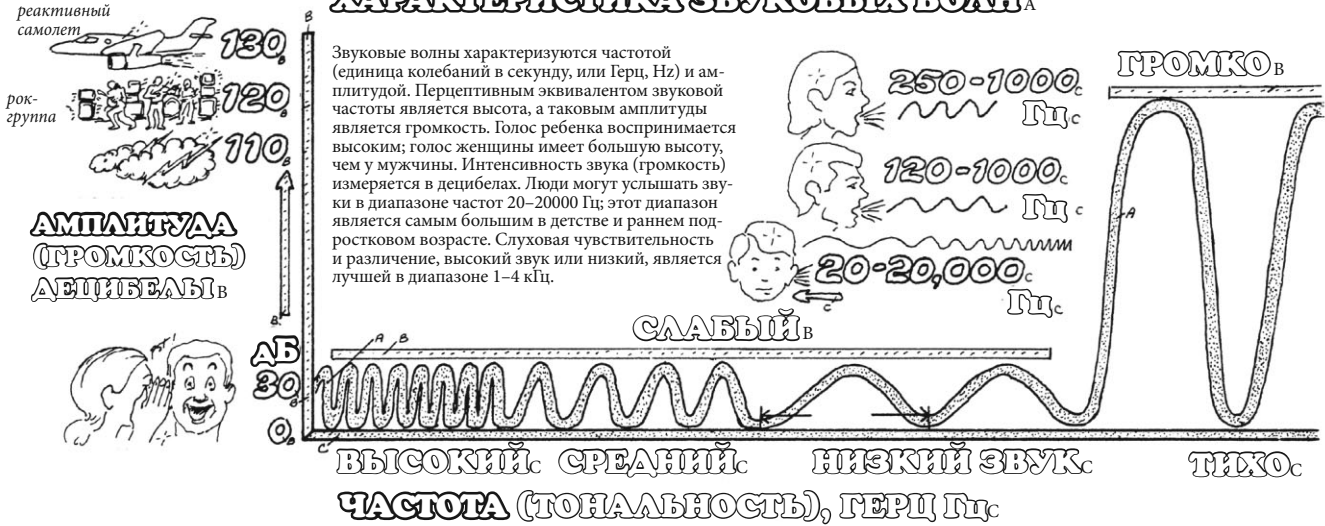
Кончики стереоцилии находятся в контакте с покровной *мембраной* (кортиевой), а тела нейронов волосковых клеток сообщаются через химические синапсы с периферическими терминалями *слуховых нервных волокон*. Вибрация базальной мембраны смещает стереоцилию, производя рецепторный потенциал, синаптически передаваемый терминалям слуховых нервных волокон. Здесь нервные импульсы (потенциалы действия) производятся и проводятся основным слуховым афферентам в мозговые слуховые центры для дальнейшего анализа и интеграции. Роль различных областей базальной мембраны и ее волосковых клеток относительно различия частоты и громкости обсуждается на развороте 102.

ЗАДАНИЯ: Используйте темные цвета для А, J, K, P и R.

- Начните с верхней панели раскраски всех номеров и названий. Следует отметить, что три проиллюстрированные частоты (С) находятся в низком диапазоне амплитуды (шепот). Один пример высокой амплитуды (В) (громкий звук) находится на крайней правой позиции.
- Раскрасьте структуры и функции уха.

3. Следующей раскройте структуру улитки (L), начиная с общего обзора на крайнем левом поле. Обратите внимание на горизонтальную диаграмму, представляющую всю улитку с выпрямленной спиралью. Лестницу преддверия (N) и барабанную лестницу (N²) покрасьте в один и тот же цвет, потому что они сообщаются и содержат одни и те же жидкости (перилимфу) (P¹). Покровная перепонка (R) удалена в целях упрощения. Окрасьте последовательность событий, участвующих в передаче звуковой волны.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗВУКОВЫХ ВОЛН



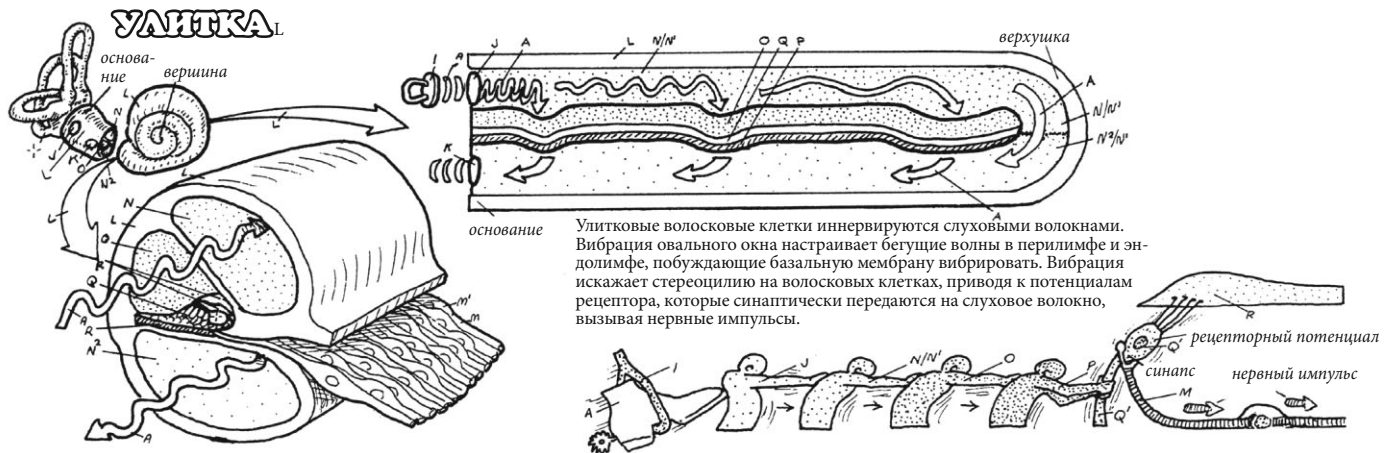
ФУНКЦИИ УША

Внешняя, средняя и внутренняя части уха выполняют функции сбора, усиления и преобразования звуковой энергии соответственно. Наружное ухо и наружный слуховой проход наружного уха направляют звуковые волны на барабанную перепонку, заставляя ее вибрировать. Вибрация барабанной перепонки усиливается 20-кратно посредством действия рычага трех косточек среднего уха (молоточка, наковальни и стремечка) и отличительных вибрирующих поверхностей барабанной перепонки и овального окна внутреннего уха. Движение стремечка перемещает овальное окно и впоследствии – базальную мембрану улитки внутреннего уха, генерируя зависящие от частоты бегущие волны в улитке. Волосные клетки улитки преобразуют звуковые волны в нервные импульсы.

ПРЕОБРАЗОВАНИЕ ЗВУКОВ В УЛИТКЕ

ЛЕСТНИЦА ПРЕДДВЕРИЯ / ПЕРИАИМФА
БАРАБАННАЯ ЛЕСТНИЦА / ПЕРИАИМФА
УЛИТКОВЫЙ ПРОТОК. / ЭНДОИМФА
БАЗИЛЯРНАЯ МЕМБРАНА
КОРТИЕВ ОРГАН, ВОЛОСЯНАЯ КЛЕТКА
ТЕСТОРИАН MEMBRANE
СЛУХОВОЙ НЕРВ, ГАНГЛИЙ

Улитка является намотанным слепым протоком, широким в основании и узким на вершине. Базальная мембрана, поддерживающая кортиев орган, идет по длине улитки, деля ее на две камеры: верхнюю лестницу преддверия и нижнюю барабанную лестницу. Тонкая перепонка (рейснерова), пробегающая выше кортиева органа, создает среднюю камеру, улитковый проток. Преддверная и барабанная лестницы заполнены жидкостью перилимфы и сообщаются в вершине. Улитковый проток содержит эндолимфу, омывающую кортиев орган и его волосяные клетки. Овальное и круглое окна в двух концах перилимфы соответственно поглощают и выпускают звуковые волны и поддерживают перилимфу в сжатом состоянии.



Чтобы слышать звуки, ухо и центральная слуховая система должны расшифровать особенности звуковых волн, в основном частоту, амплитуду и направление (разворот 101). Различение *частоты* и *громкости* первоначально достигается внутренним ухом и далее совершенствуется слуховыми нервными центрами. Звук локализуется взаимодействием левого и правого ушей и их соответствующих нервных центров.

РОЛЬ ВНУТРЕННЕГО УША В РАЗЛИЧЕНИИ ЧАСТОТЫ И ГРОМКОСТИ

В *улитке* внутреннего уха волокнистая *базальная мембрана* (БМ) и ее *сенсорные волосковые клетки* (ВК) играют решающую роль в различении частоты.

Разные части БМ проявляют различные резонансные свойства. БМ – слой волокнистой соединительной ткани, поддерживающей ВК, играет решающую роль в дискриминации частоты. Структура БМ меняется на протяжении улитки; она является узкой в своем основании, около *овального окна*, и широким – около вершины. В результате ее жесткость варьирует вдоль улитки. Колебания овального окна передают *бегущие волны* в *перилимфе*. В зависимости от звуковой частоты каждая волна генерирует *потенциал действия* в различных положениях вдоль улитки. Потенциал действия для высокочастотных звуков – около овального окна; для низких частот – около вершины. Высокочастотные звуки имеют низкую длину волны, и наоборот. Поскольку волны реализуют самую высокую энергию в потенциале действия, БМ обнаруживает свою самую большую вибрацию в основании улитки для высокочастотных звуков и в вершине – для низкочастотных звуков. Средняя улитка отвечает на среднюю частоту. Эту зависимость дискриминации частоты от местоположения в улитке называют *принципом места*. Так как каждая часть БМ поддерживает отдельный набор ВК и их нервных волокон, слуховые нервные волокна, появляющиеся из основания улитки, передают сообщения о высокочастотных звуках, в то время как те, что дальше от основания, делают это для все более и более низких звуков.

Волосковые клетки формируют два ряда БМ. ВК поддерживаются БМ и ее поддерживающими (опорными) клетками. Каждая ВК в своем основании синаптически связана со *слуховым нервным окончанием*. ВК, в числе приблизительно 24000, формируют два ряда вдоль всей улитки: один ряд из 4000 *внутренних* ВК и три ряда *внешних* ВК (20000). Внутренние ВК являются истинными звуковыми рецепторами, вовлеченными в ощущение; они дают начало 90% слуховых нервных волокон. Внешние ВК подвижны и помогают гасить колебания БМ, это функция, отрегулированная взаимодействиями обратной связи со слуховыми центрами. Отличительные свойства резонанса областей БМ и распределение внутренних ВК вдоль улитки являются основными механизмами звуковой дискриминации улиткой. Более низкие слуховые центры отличают звуковую частоту путем сравнения, какие наборы слуховых волокон активны по сравнению со смежными.

БМ и слуховые волокна также различают громкость. Звуковые волны *высокой интенсивности* вызывают большее смещение БМ в соответствующих улитковых областях. Это создает высокоамплитудные рецепторные потенциалы в ВК этой области и, следовательно, более высокий уровень генерации импульсов нервом в связанных слуховых волокнах. Слуховые центры определяют громкость путем сравнения ритма импульсации в определенном слуховом нервном волокне относительно уровня покоя.

Звук анализируется путем сравнения входных данных с левого и правого уха. Слуховые нервные центры определяют источник звука

путем сравнения разницы во времени (всего 20 мкс) между входом от двух ушей. Например, если левый слуховой центр активируется раньше, звук локализуется слева. Так как звук от левого направления громче в левом ухе, отличительная громкость является еще одним критерием звуковой локализации. Критерий разницы во времени работает лучше всего для низкочастотных звуков, а различие в громкости – для высокочастотных звуков.

СЛУХОВЫЕ ПУТИ И ЦЕНТРЫ: СЛОЖНО УСТРОЕНЫ И ИХ МНОГО

Центральные аксоны слуховых нейронов с телами в спиральных ганглиях улитки сливаются с *вестибулярными волокнами* (разворот 103), *формируя преддверно-улитковый нерв* (VIII пара черепно-мозговых нервов), который входит в *продолговатый мозг*. Слуховые волокна заканчиваются в улитковых ядрах. С этой синаптической станции отправляются многочисленные связи к другим мозговым центрам. (1) Мозговые слуховые центры служат для звуковой локализации слуховых рефлексов, таких как рефлекс мышцы среднего уха и старт-рефлекс. (2) Среднемозговые *нижние булры четверохолмия* и *центры ретикулярной формации* важны для регуляции слуховых рефлексов, связанных с движениями головы и глаз на звуковые воздействия; слуховой вход к ретикулярной формации стимулирует активацию, внимание и бодрствование. От нижнего бугра четверохолмия высшие проекции передаются к *медиальным колленчатым телам таламуса*, служащим для слухового восприятия. Центральные слуховые связи имеют обширные контралатеральные проекции.

СЛУХОВАЯ ОБЛАСТЬ КОРЫ ОБРАБАТЫВАЕТ СЛОЖНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗВУКА

От таламуса *слуховые лучистые волокна* формируют проекции на *первичную слуховую кору (ПСК)* в верхней височной извилине *височной доли*. Улитковая карта плотности распределения представлена на ПСК *тонопической картой*, так, что нейроны в определенных частях ПСК обнаруживали более высокие тоны, в то время как отдельные нейроны ПСК отвечали на более низкие тоны. Нейроны ПСК отличают высоту, а не чистый тон звука. Нейроны ПСК также формируют колонки и являются анализаторами: некоторые отвечают, когда высота изменена во времени, другие отвечают, когда громкость определенной звуковой частоты изменена по времени. Звуки окружающей среды (пение птиц, речь) демонстрируют сложные структуры, постоянно варьирующиеся по тону, громкости и временному порядку. ПСК и ее высшие интегральные области помогают сформировать значащие слуховые отображения этих сложных звуковых структур.

Повреждения ПСК. Повреждение ПСК в одном полушарии не делает человека глухим, но двустороннее повреждение вызывает тяжелые дефициты в дискриминации и временном распознавании сложных звуков и в оценке качества звука. Дискриминация чистых тонов относительно не затронута, потому что эта функция выполняется низшими центрами слуха. Также бываю затронуты более тонкие аспекты звуковой локализации.

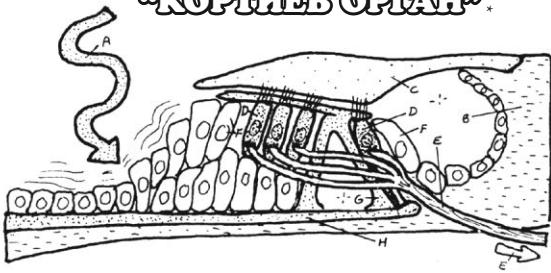
Высшие слуховые корковые зоны. Выходная информация от ПСК идет частично в *слуховые области ассоциации*, где слуховые сигналы анализируются и объединяются, особенно с входной информацией от высших зрительных областей коры головного мозга. Некоторые слуховые интегральные области высшего порядка вовлечены в кратковременную звуковую память, в то время как еще более сложный процесс связан с распознаванием слов и языка. Область Вернике в височной теменной доле известна своей ролью в звуковом аспекте языка и понимания речи (разворот 111).

ЗАДАНИЯ: Используйте те же цвета, что и на предыдущем развороте, для звуковых волн (А), улитки (В), покровной перепонки (С), волосных клеток (D), слухового нерва (Е) и базальной мембраны (Н). М и N будут светлыми.
1. Начните со структур кортиева органа сверху, двигаясь вниз по диаграмме анализа частоты в базальной мембране. Пройдите вправо, где показаны слуховые пути (I) и первичная слуховая кора (М).

2. Раскрасьте маленький рисунок мозга.
3. Раскрасьте рисунок, изображающий местоположение звука, показанное стрелками, определенное как время и громкость звучания, что относится к звуковым волнам, происходящим из камертона.

ПРЕОБРАЗОВАНИЕ И РАЗЛИЧЕНИЕ ЗВУКОВОЙ ВОЛНЫ А

“КОРТИЕВ ОРГАН”



Кортиев орган состоит из кортиевых столбиков и волосковых клеток (ВК), расположенных на поддерживающих клетках базальной мембраны (БМ). Слуховые косточки среднего уха вибрируют по овальному окну улитки. Это настраивает бегущие волны в перилимфе улитки, вибрируя по БМ. Пиковая амплитуда (самое высокое давление) высокочастотных звуковых волн узкой длины волны происходит в основании улитки, вибрируя по узкой, жесткой БМ базальной улитки. Для низкочастотных звуков широкой длины волны пиковая амплитуда изменяется к апикальной улитке, вибрируя по ее широкой свободной мембране. Колебания БМ вызывают потенциалы рецептора в ВК соответствующей области улитки. Из двух рядов ВК клетки внутреннего ряда действуют как истинные слуховые рецепторы. ВК устанавливают синаптический контакт со слуховыми нервными окончаниями. Таким образом, слуховые нервные волокна, появляющиеся из основания улитки сообщают об относительно высокочастотных звуках и те, которые появляются около вершины, сообщают об относительно более низкочастотных звуках. Увеличение интенсивности звука (громкости) повышает амплитуду бегущей волны, производя более высокие потенциалы рецептора и, в конечном счете, более высокие показатели графика импульса нерва в слуховых волокнах.

УЛИТКА В

ПОКРОВНАЯ МЕМБРАНА С

ВОЛОСКОВАЯ КЛЕТКА D

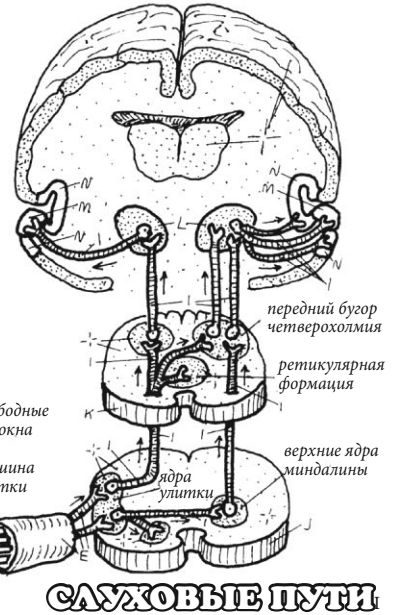
СЛУХОВОЙ НЕРВ E

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ КЛЕТКА F

КОЛОНКА КОРТИЕВА ОРГАНА G

БАЗАЛЬНАЯ МЕМБРАНА H

Первичные слуховые волокна из различных улитковых областей сходятся, чтобы сформировать слуховой нерв, наряду с преддверным корешком (не показан), входя в продолговатый мозг в составе VIII черепного нерва и образуя синапсы с нейронами улитковых ядер. Отсюда волокна слухового восприятия поднимаются и заканчиваются в нижнем бугре четверохолмия среднего мозга, а затем – на латеральное колленчатое тело таламуса. На этом пути некоторые волокна пересекаются, а другие поднимаются прямо. От таламуса более высокие проекции (слуховая лучистость) проецируются на первичную слуховую кору (ПСК) в верхней височной извилине височной доли.



передний бугор четверохолмия
ретикулярная формация
верхние ядра миндалины
ядра улитки
вершина улитки

СЛУХОВЫЕ ПУТИ



ГРОМКИЙ: 000000 → НЕРВНЫЕ ИМПУЛЬСЫ →

ПРОДОЛГОВАТЫЙ МОЗГ

СРЕДНИЙ МОЗГ К

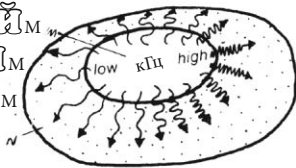
МЕДИАЛЬНОЕ КОЛЕНЧАТОЕ ТЕЛО L

ПЕРВИЧНАЯ СЛУХОВАЯ КОРА M

АССОЦИАТИВНАЯ КОРА N

КОХЛЕАРНОЕ В
ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В В

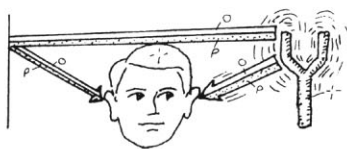
ПЕРВИЧНОЙ
СЛУХОВОЙ
КОРЕ M



Центральные слуховые нейроны дифференцированно отвечают на звуки различных частот. Тонотопическая карта улитки точнее всего представлена на первичной слуховой коре (ПСК); некоторые нейроны ПСК лучше всего отвечают на высокие звуки, другие – на низкие. Нейроны ПСК выстроены в колонки; каждая колонка специализирована для узкого набора звуковых частот. ПСК предоставляет основной вход более высокой слуховой ассоциации и интегральным областям, смежным с ней. У людей эти ассоциативные слуховые области сообщаются с еще более высокими областями коры головного мозга, занятыми обслуживанием речевых функций и языка.

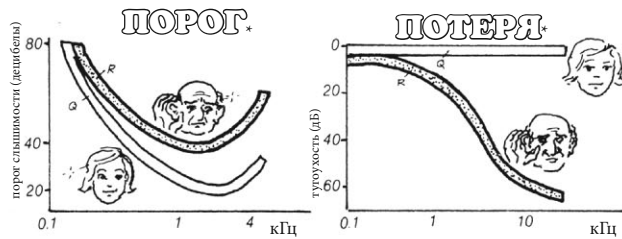
ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЗВУКА А

- РАЗНИЦА ВО ВРЕМЕНИ (< 3,000 Гц)
- РАЗНИЦА В ГРОМКОСТИ (> 3,000 Гц)



Локализация звука (идентификация направления) включает взаимодействие обоих ушей. Если звук придёт из левого источника, то он придёт раньше и громче к левому уху, чем к правому. Путём сравнения сигналов, прибывающих от двух ушей, слуховые центры определяют звуковой источник. Сравнение разницы во времени работает лучше всего для звуков ниже 3 кГц, а сравнение различия в громкости – для звуков выше 3 кГц.

ТУГОУХОСТЬ В СТАРОСТИ



В старости слух становится менее чувствительным (пресбиакзис), таким образом, звуки должны быть громче, чтобы быть слышимыми стариками. Эта потеря слуха особенно тяжела для высокочастотного диапазона, возможно, из-за селективного старческого повреждения в базальной улитке. Это селективное повреждение вмешивается в слышимость согласных. С возрастом потеря слуха распространяется на более низкочастотные диапазоны и, в конечном счете, – на 0,1–4 кГц, используемые в нормальной речи.

МОЛОДОСТЬ
СТАРОСТЬ

Система преддверия имеет в организме функции равновесия. Положение, контроль позы и многие нормальные движения часто должны происходить против силы тяжести Земли. Чтобы противостоять этой силе и адаптироваться к ней, развились несколько сенсорных и моторных механизмов, такие как общие проприоцептивные органы чувств в суставах и вестибулярный аппарат в голове, обнаруживающий изменения в положении тела относительно силы тяжести и гарантирующий баланс и равновесие.

Вестибулярный аппарат определяет изменения пространственного положения головы. Сенсорным органом преддверной системы является *вестибулярный аппарат* (ВА) внутреннего уха, обнаруживающий изменения в положении головы в пространстве. Посредством своих связей с головным и спинным мозгом ВА посылает команды активировать адаптивные двигательные реакции, направленные на поддержание равновесия. Эти реакции затрагивают осевые мышцы конечностей и туловища для осанки и поддержки, а также мышцы, двигающие головой и глазами.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ВЕСТИБУЛЯРНОГО АППАРАТА

Функции вестибулярного аппарата в равновесии определили методом разрушения. Знание функций ВА было в основном получено исследованиями методом разрушения на животных. Животные с двусторонним удалением ВА не способны стоять вертикально, особенно если они ослеплены. При попытке продвинуться или назад или вбок, они падают. Если ВА удален только на одной стороне, они демонстрируют дефициты нормального положения и равновесия на этой стороне.

Полукружные каналы (ПКК) ВА, а также перепончатый мешочек ушного лабиринта и сферический мешочек, имеют разные функции. Поражения перепончатого и сферического мешочков (см. ниже) с одной стороны вмешиваются в баланс в вертикальном положении или во время трансляционного (линейного) ускорения (т.е. когда тело продвигается или пятится, движется вверх или вниз). Поражения ПКК вмешиваются в баланс во время вращательных движений. Таким образом, перепончатый мешочек и сферический мешочек (макулы) часто активируются в ответ на изменения *статического равновесия*; ПКК возбуждаются главным образом в ответ на изменения в *динамическом равновесии*.

Специальные структуры – макулы – определяют линейное ускорение. Саккулус (круглый мешочек) и утрикулус (овальный мешочек) являются двумя маленькими выростами во внутренней ушной стенке, каждый содержит одну макулу (макулярный орган), который омывается *эндолимфой*. Каждая макула является механоэлектрическим преобразователем, органом-рецептором, содержащим волосковые клетки (ВК). Каждая ВК содержит многочисленные апикальные *стереоцилии* и единственного представителя *киноцилии*. Ответвления, называемые преддверным корешком, охватывают ВК на базальной стороне. Реснички заключены в *отолитовую мембрану*, содержащую маленькие (3–19 микрон длиной) кристаллы карбоната кальция, называемые *отолитами* (статокониями).

Волосковые клетки макулы преобразуют линейное ускорение. Когда голова движется (ускоряется) линейно в любом направлении, макулы движутся вместе с ней. Но отолиты, будучи более плотными, чем окружающая жидкость, отстают. Это искажает положение стереоцилии, приводя к генерации рецепторного потенциала ВК. Этот потенциал синаптически вызывает потенциалы действия в вестибулярном нервном волокне, которые затем посылаются в мозг. Ориентация сферического и перепончатого мешочков таковы, что их макулы сообщают головному мозгу о любом линейном движении головы и, следовательно, тела. Активация макул происходит, однако, в основном во время начала (ускорение) и завершения

(замедление) движения. Таким образом, в движущемся автомобиле или лифте, мы воспринимаем движение только во время начальных и предельных фаз.

Три полукружных канала определяют угловое ускорение. ПКК ВА обнаруживают ускорения, связанные с вращательным движением. Три заполненных жидкостью канала расположены перпендикулярно друг другу. Поэтому вращательное движение головы в любом направлении стимулирует по крайней мере один из трех ПКК. Каждый канал содержит в каждом конце одну механоэлектрическую трансдуцирующую структуру, называемую *ампулой*. Как и макулы, каждая ампула содержит ВК с подобными ресниччатыми структурами. Эти реснички, однако, заключены в студенистый слой, называемый *куполой*, который продолжает полость канала и присоединен к другой стенке канала.

Ресниччатоволосковые клетки ампулы канала преобразуют угловое ускорение. Вращательное ускорение головы перемещает ПКК, смещая ампулу/купол в том же направлении. Но жидкая эндолимфа в канале отстает вследствие его инерции. Это различие движения жидкости относительно купола искажает стереоцилию, создавая рецепторный потенциал ВК. Рецепторные потенциалы вызывают потенциалы действия в вестибулярных нервных волокнах. Потенциалы действия (нервные импульсы) тогда сообщают вестибулярным центрам головного мозга об определенном вращательном движении.

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ПРЕДДВЕРНАЯ СИСТЕМА

Волокна преддверия выходят из ВА, соединяются со слуховыми волокнами, чтобы сформировать преддверно-улитковый нерв (VIII пара черепных нервов), который входит в *продолговатый мозг* и заканчивается в основном в *вестибулярных ядрах*.

Вестибулярные ядра являются интегративными центрами преддверной системы. Вестибулярная моторная выходная информация ядер в основном направлена к двум целям. Первыми являются низшие моторные центры в *спинном мозге*. Здесь импульсы активируют главным образом гамма-мотонейроны, особенно мышщ-разгибателей, увеличивая тонус и напряженность *мышц тела* (разворот 95). Эти реакции важны для контроля позы и равновесия. Второй целью являются верхние моторные ядра *среднего мозга*, особенно те, которые регулируют движения *глаз и головы*. Кроме того, вестибулярные ядра связаны взаимно с вестибулярной частью *мозжечка* (медиальной зоной), которая управляет адекватным выполнением *моторных команд* (разворот 97). Вестибулярные ядра также посылают волокна в *высшие соматические сенсорные системы* головного мозга, вовлеченного в восприятие положения головы и тела (образ тела).

Вестибулярные рефлексы позволяют телу и глазам адекватно реагировать на изменение положения в пространстве. Двигательные реакции преддверной системы выполняются через многочисленные *вестибулярные рефлексы*. Они являются обычно врожденными, быстрыми и очень целенаправленными. Так, когда мы наклоняемся налево, наши мышцы – разгибатели левой ноги активируются, чтобы гарантировать равновесие. Чрезмерный наклон в одну сторону заставляет нас поднять противоположную ногу и руку в противоположном направлении. Если наши главные повороты – налево, в то время как мы рассматриваем постоянный объект справа, *преддверно-глазные рефлексы* помогают поддержать наш пристальный взгляд путем перемещения наших глаз вправо. В отсутствие визуальных стимулов (как у слепого человека) вестибулярные ощущения и реакции являются единственными стимулами, доступными для ориентации в пространстве.

ЗАДАНИЯ: Используйте темные для D и K.

1. Начните с полукружных каналов и определения вращательного ускорения. Раскрасьте диаграмму слева от полукружных каналов. Она показывает, какие три плоскости занимают каналы. Раскрасьте каналы на большой иллюстрации и продолжите далее через различные увеличенные изображения. Следуйте по стрелкам этого мультлика.

2. Раскрасьте определение линейного ускорения сферическим мешочком и перепончатым мешочком ушного лабиринта, начиная с секции макулы (вверху справа), продолжив на увеличенной иллюстрации и заканчивая на изображении верха головы.

3. Раскрасьте вестибулярный рефлекс, начиная в нижнем левом углу и продолжая на последовательности цифр. Можете раскрасить соответствующие части диаграммы справа, но только одновременно с предыдущим заданием.

Вестибулярный аппарат внутреннего уха обнаруживает изменения положения головы (и, таким образом, тела) в пространстве, сигнализируя в мозговые моторные центры, чтобы приспособить осанку и сохранить равновесие. Вестибулярный аппарат имеет две части: (1) три полукружных канала (ПКК), отвечающие на вращательное ускорение в головных движениях (динамическое равновесие); а также (2) мешочек и маточка (макулярные органы), которые отвечают на наклоняющуюся голову и линейное ускорение (статическое равновесие).

УГЛОВОЕ УСКОРЕНИЕ (ДИНАМИЧЕСКОЕ РАВНОВЕСИЕ)

ПОЛУКРУЖНЫЕ КАНАЛЫ

ЗАДНИЙ А
ВЕРХНИЙ В
БОКОВОЙ С

АМПУЛА

КУПУЛА Е

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ

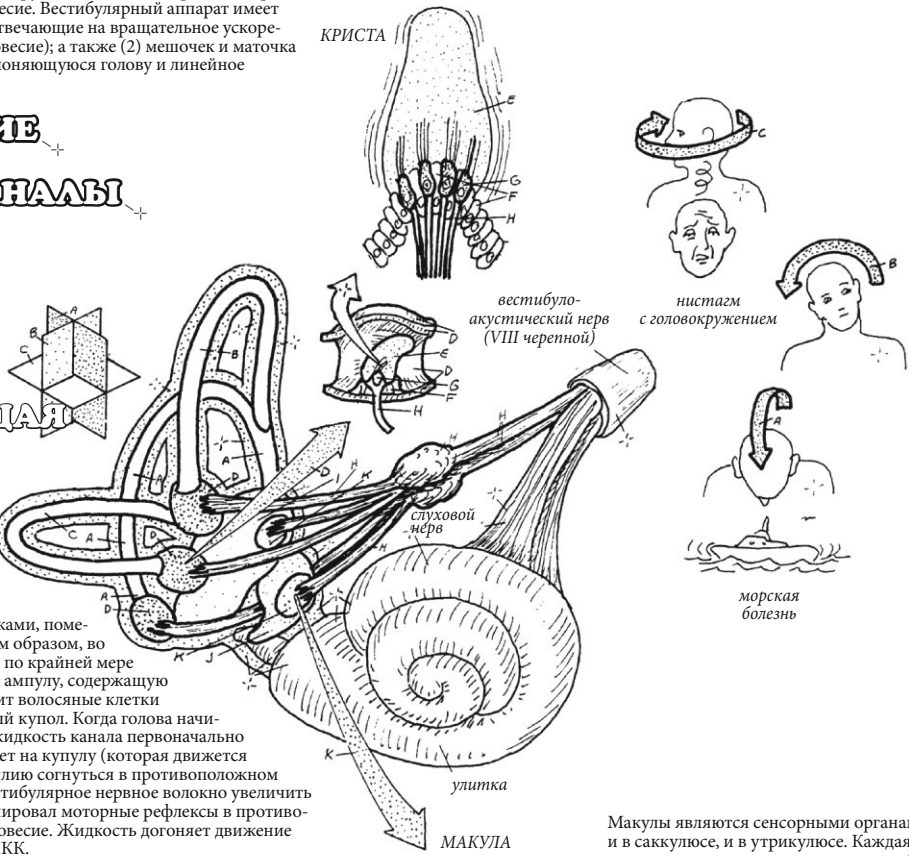
КЛЕТКА F

ВОЛОСКОВАЯ

КЛЕТКА G

ВЕСТИБУЛЯРНЫЙ НЕРВ Н

ПКК являются заполненными жидкостью трубками, помещенными под прямым углом друг к другу. Таким образом, во время любого вращательного движения головы по крайней мере один канал будет активен. Каждый канал имеет ампулу, содержащую свой сенсорный орган (кристу). Криста содержит волосные клетки (ВК), стереоцилия которых залита в студенистый купол. Когда голова начинает вращаться в определенном направлении, жидкость канала первоначально отстает вследствие своей инерции; это так влияет на куполу (которая движется со стенкой канала), что тот заставляет стереоцилию согнуться в противоположном направлении. Это активизирует ВК, заставляя вестибулярное нервное волокно увеличить свои сигналы в головной мозг, чтобы тот инициировал моторные рефлексы в противоположном направлении, чтобы сохранить равновесие. Жидкость догоняет движение канала 20 секунд спустя, уменьшая выброс от ПКК.



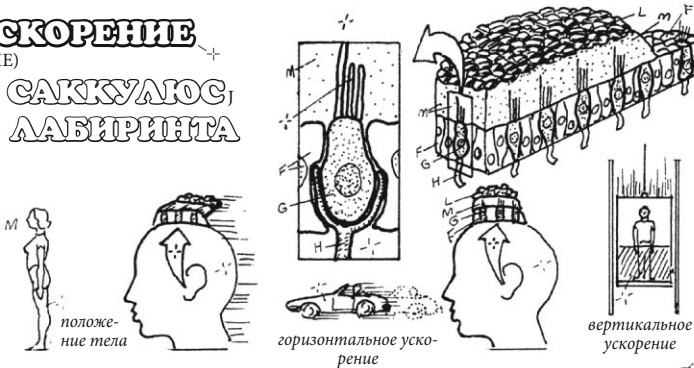
ЛИНЕЙНОЕ УСКОРЕНИЕ (СТАТИЧЕСКОЕ РАВНОВЕСИЕ)

УТРИКУЛУС, САКУЛУС, УШНОГО, ЛАБИРИНА

МАКУЛА К

ОТОЛИТ

СТУДЕНИ-
СТЫЙ
СЛОЙ М



Макулы являются сенсорными органами и в саккуле, и в утрикуле. Каждая макула состоит из волосковых клеток (ВК), покрытых студенистым слоем, содержащим маленькие кристаллы кальцита (отолиты). Отолиты покрыты жидкостью. Горизонтальное или вертикальное ускорение головы в пространстве проявляет более сильное напряжение на отолитах, которые являются более плотными, чем окружающая жидкость. Это заставляет отолиты перемещать стереоцилию ВК и изменять их потенциал рецептора. Последнее изменение будет стимулировать волокна преддверного корешка (который присоединен к ВК) увеличить их нервные импульсы согласно интенсивности смещения. В покое эти волокна тонически расслабляются.

ВЕСТИБУЛОСПИНАЛЬНЫЕ РЕФЛЕКСЫ

ГЛАЗНЫЕ
МЫШЦЫ

АВИАТЕЛЬНЫЕ
ЯДРА СРЕД-
НЕГО МОЗГА

МЫШЦЫ
ГОЛОВЫ
И ШЕИ

ВЕСТИБУЛЯРНЫЙ
НЕРВ 2

ВЕСТИБУЛЯР-
НЫЕ ЯДРА 3

МОЗЖЕЧОК

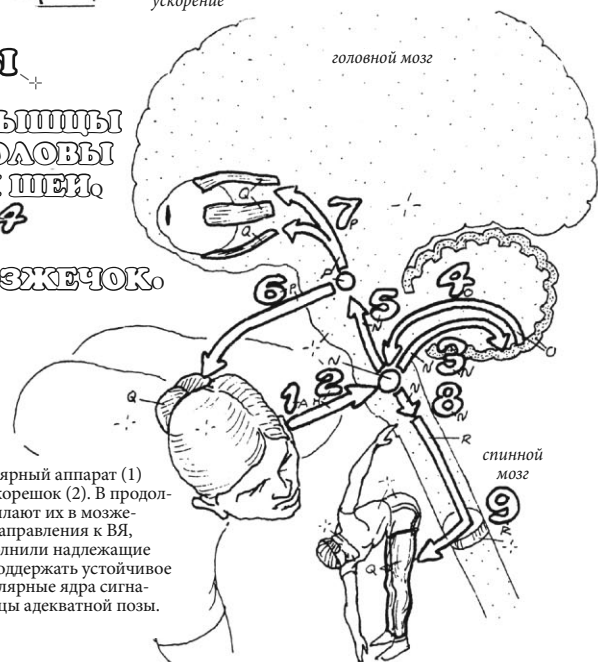
ВЕСТИБУЛЯРНЫЙ
АППАРАТ А

СПИНАЛЬ-
НЫЙ
МОЗГ К

МЫШЦЫ
ТЕЛА 9



Физкультурник испытывает линейное и угловое ускорение. Его вестибулярный аппарат (1) чувствует эти изменения, сообщая головному мозгу через преддверный корешок (2). В продолговатом мозгу вестибулярные ядра (ВЯ) (3) получают эти сигналы и посылают их в мозжечок (4) (в клочково-узловую долю). Мозжечок выпускает адекватные направления к ВЯ, сигнализирующим в моторные центры среднего мозга (5), чтобы те выполнили надлежащие рефлекторные движения головы (6) и глаз (7). Эти рефлексы помогают поддерживать устойчивое изображение окружающих объектов на сетчатке. Одновременно вестибулярные ядра сигнализируют в спинальные моторные ядра (9), чтобы те активировали мышцы адекватной позы. Эти рефлексы помогают сохранить равновесие.



Вкус – важное чувство, его функции многообразны. Чувство вкуса (проба на вкус) служит для выбора пищи для глотания, для пополнения энергетического метаболизма и гомеостаза. Таким образом, сладость сахара и приятная соленость (соль приятна лишь в небольших количествах) хлоридов натрия и кальция обеспечивает побудительный стимул для потребления этих важных питательных веществ. Действительно, лишённые соли животные и люди выказывают предпочтение соленых продуктов. Имеются четыре основных вкусовые модальности (сладкое, кислое, соленое, горькое). Вкус является критически важным в обнаружении вредоносных веществ в еде, например, имеющих горький вкус алкалоидов растений.

РЕЦЕПТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ ВКУСА

Вкус обслуживается специальными клетками, лежащими на поверхности листовидных вкусовых сосочков языка. Язык содержит многочисленные морфологически разнообразные вкусовые *сосочки*: *грибовидные* (как миниатюрные грибки) *сосочки в передней стороне, желобковидные на спинке и листовидные* (как листики) по бокам. Каждый сосочек содержит группы вкусовых рецепторов, самых маленьких единиц ощущения вкуса. Вкусовые рецепторы являются круглыми скоплениями приблизительно 50 вкусовых клеток и меньшего числа *опорных и базальных клеток*. Железы в нижней части сосочков и между сосочками секретируют жидкость, омывающую вкусовые рецепторы.

Вкусовые клетки – это вкусовые хеморецепторы. Апикальные *микроворсинки* вкусовых клеток, проецирующие на вкусовые поры (на каналы сосочков), являются точками вкусовой чувствительности. Здесь *тастанты* (вещества, имеющие вкус) связываются с *вкусовыми рецепторами*, расположенными в микроворсинках. В основании вкусовая клетка связана с окончаниями *нервного вкусового волокна*. Несколько вкусовых клеток вступают в контакт с различными отделами одного нервного волокна. Места контакта имеют свойства, подобные синапсу.

Связывание тастанта с микроворсинкой рецептора вызывает рецепторный потенциал. Рецепторы для сахара изолированы от других вкусовых рецепторов. Связывание этими рецепторами активирует определенный тип G-белка, приводя к активации аденилатциклазы и образованию циклического АМФ во вкусовых клетках. Циклический АМФ вызывает закрытие калиевых каналов, деполаризуя мембрану и вызывая *рецепторный потенциал*. Горькие вещества могут действовать посредством токов кальция во вкусовых клетках. Распространение рецепторного потенциала вкусовой клетки к базальному концу и синаптическая активация нервного окончания вызывают *потенциалы действия*, идущие по нервному вкусовому волокну во вкусовые центры головного мозга. Амплитуда рецепторного потенциала и частота потенциалов действия пропорциональны концентрации тастанта.

Вкусовые клетки полностью обновляются каждые 10 дней. Функциональная жизнь вкусовых клеток составляет приблизительно 10 дней; после этого они снижают функциональность и отмирают. Новые вкусовые клетки образуются из базальных клеток, расположенных у основания вкусовых рецепторов. Нервные вкусовые волокна важны для обслуживания вкусовой клетки и регенерации. Сокращение нервного волокна заставляет вкусовые клетки терять активность, а возобновление роста нерва заставляет их восстанавливаться.

РАЗЛИЧИЕ И ВОСПРИЯТИЕ ВКУСА

Люди различают четыре основных вкуса. Использование смесей различных веществ с различными вкусами показывает, что различные вкусы и ароматы могут составляться отдельными вкусами или комбинацией четырех основных вкусов: это *сладкое, кислое, соленое и горькое*. Сладкое ощущение вызывается сахарами (сахаром), но амиды аспарагиновой кислоты и соли свинца также являются на вкус сладкими, так же как и белок

миракулин плодов африканского растения путерия (в 100 000 раз слаще столового сахара). Алкалоиды, вещества почти исключительно растительного происхождения; тиомочевина (пропилтиоурацил); а также многие яды имеют горький вкус. Кислое ощущение производится кислотами (лимонной, уксусной), а соленость – поваренной солью (NaCl).

Области языка имеют разную чувствительность к основным вкусам. Различные области языка, как легко обнаружить, относительно специализированы в отношении вкусовой чувствительности. Сладкое ощущение локализуется в основном на кончике языка. Области сзади и сбоку от кончика языка особенно чувствительны к соленым веществам. Еще больше задних и боковых областей языка чувствительны к кислому. Горькое ощущение лучше всего обнаруживается на задней части языка. Однако имеется значительное перекрытие вкусовых ощущений, особенно на кончике.

Вкусовые почки языка и вкусовые клетки отвечают за различие первичных вкусов. В то время как вкусовые рецепторы на задней поверхности языка специфически чувствительны к горькому вкусу, вкусовые рецепторы в передней области отвечают на множество ощущений вкуса. Действительно, все вместе сенсорные волокна от вкусовых рецепторов отвечают на все основные вкусовые стимулы, несмотря на то, что каждое волокно выказывает предпочтение одному основному вкусу (наиболее эффективный стимул, максимальная активация). Высшие центры вкуса, по-видимому, отличают отдельные качества вкуса путем извлечения и сравнения информации, передаваемой одновременно всеми активными волокнами вкуса.

ВКУСОВЫЕ НЕРВЫ И ВКУСОВЫЕ ЦЕНТРЫ

Барабанная струна и язычные нервы проводят вкусовые сигналы во вкусовые ядра продолговатого мозга. Вкус от передних двух третей языка передается по нерву, который называется *барабанная струна*, это ветвь *лицевого нерва* (VII черепного); вкус же с задней трети – по язычному нерву, являющемуся ветвью *языкоглоточного нерва* (IX черепного). Различные вкусовые афферентные волокна входят в продолговатый мозг, формируя вкусовое ядро, первый крупный центр интеграции и перераспределения вкусовых сигналов. Из этого центра исходят три группы связей в другие отделы головного мозга.

Выходные данные, поступающие в смежные центры продолговатого мозга, связывают вкус с пищеварением. Короткие локальные волокна соединяют вкусовое ядро с пищеварительными центрами в продолговатом мозге, чтобы регулировать активность *слизистых желез и желудка*, вызывая увеличенное слюноотделение и секрецию кислоты (Разворот 72). Слюна улучшает вкусовую чувствительность, помогая растворить пищевые вещества; только растворенные вещества могут активировать вкусовые рецепторы.

Лимбические связи определяют эмоциональные особенности восприятия вкуса, в т.ч. чисто гедонистические аспекты. Вторая группа связей налажена с высшими центрами в *гипоталамусе и лимбической системе*. Лимбические проекции служат аффективному (гедонистическому – т.е. по принципу приятно / неприятно) реагированию на вкусы, а компоненты гипоталамуса способствуют чувству голода и насыщения (разворот 107).

Связи с областями коры позволяют различать и чувствовать вкус. Третья группа проекций частично связана с осязательными волокнами языка, частично – с таламусом и корой *больших полушарий*, но вкусовой вход в основном прямой. Эти связи и их центры служат для высшего вкусового восприятия – т.е. распознавания и различения вкусовых модальностей и ароматов. Были описаны две отдельных, но соседних корковых области вкуса. Первая около *области языка* на соматической чувствительной зоне коры головного мозга, а другая находится в островке Рейля, смежном с височной долей коры (развороты 83; 93). Повреждение этих областей сильно затрудняет вкусовое различение.

ЗАДАНИЯ: Используйте темные для D и N.

1. Начните со вкусовых областей языка.
2. Раскрасьте увеличенные сосочковые набухания (E) и вкусовые сосочки (G), а также вкусовую клетку (H).

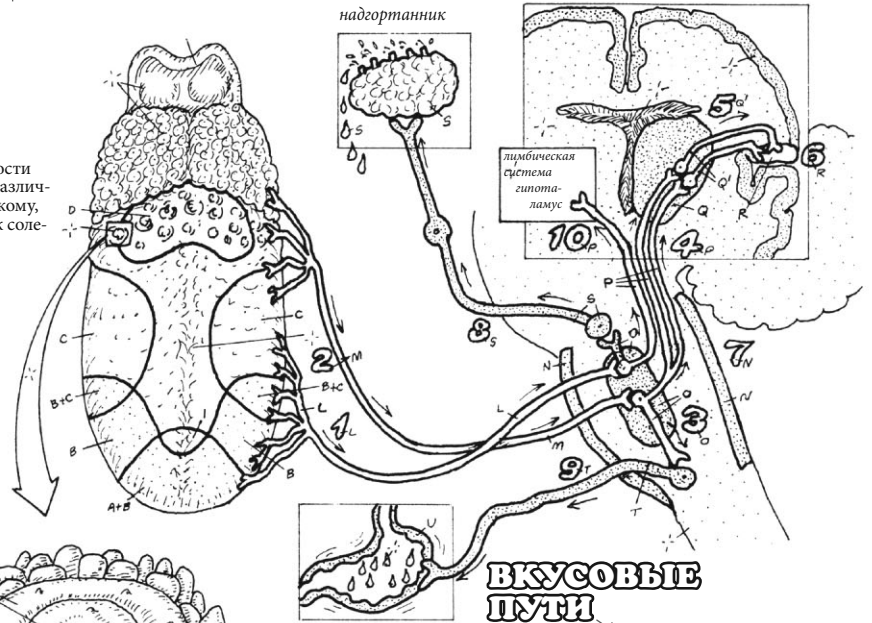
3. Раскрасьте секцию вкусовых путей, следуя пронумерованной последовательности. Обратите внимание на сагиттальный разрез продолговатого мозга мозгового ствола на верхнем квадрате. Полушарие головного мозга показано глядя от венечного шва.
4. Раскрасьте две резки внизу.

ВКУСОВЫЕ ЗОНЫ ЯЗЫКА

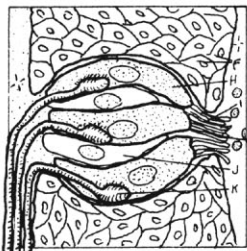
- СЛАДКОЕ^А
- СОЛЕНОЕ^В
- КИСЛОЕ^С
- ГОРЬКОЕ^Д

Ощущению вкуса служат вкусовые рецепторы (ВР) на поверхности языка. Различные области языка выборочно чувствительны к различным модальностям вкуса: кончик – к сладкому, спинка – к горькому, боковые области – к кислому, а переднелатеральные области – к соленому.

- ВКУСОВЫЕ СОСОЧКИ^Е
- ЭПИТЕЛИЙ^Г
- ВКУСОВАЯ ПОЧКА^Г
- ВКУСОВАЯ КЛЕТКА^Н
- МИКРОВОРСИНКИ
- ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ КЛЕТКА^К
- НЕРВНОЕ ВОЛОКНО^К



ВКУСОВАЯ ПОЧКА



ВКУСОВАЯ ПОРА

Большинство вкусовых рецепторов расположено в пределах сосочков. Каждый ВР состоит из вкусовых клеток (ВК) и поддерживающих клеток. ВК имеют микроворсинки, содержащие рецепторы (белки), связывающиеся с веществами, имеющими вкус. Каждая ВК связана с окончаниями чувствительного вкусового нервного волокна.

ВКУСОВАЯ КЛЕТКА^Н РЕЦЕПТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ^Н ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ^К

Связывание молекул вкуса с микроворсинками ВК генерирует потенциал рецептора в базальных аспектах ВК, если стимул достаточно сильный, вызывающий нервный импульс в вкусовом нервном волокне.

АФФЕКТИВНЫЙ ОТВЕТ НА РАЗНИЦУ КОНЦЕНТРАЦИЙ



ПОРОГИ ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ



Обоняние (нюх) используется людьми и животными, чтобы обнаружить ароматы продуктов, фруктов и цветов, других людей, врагов, территории, противоположного пола и т.д. Нюх вызывает интенсивные эмоциональные реакции, приводящие к сильному побуждению к обследованию или избеганию. Запах розы приносит удовольствие, в то время как запах тухлого яйца буквально тошнотворен. Воспоминания об аромате несут глубокие и эмоционально богатые ассоциации. Запах важен для обнаружении ароматов продуктов и для регуляции аппетита и рациона питания, но чувство обоняния может совершенно теряться на время сильных простуд.

ОБОНЯТЕЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ТРАНСДУКЦИЯ

Обонятельные реснички являются местом трансдукции запахов. *Нейроны обонятельного рецептора* (НОР) являются биполярными хеморецепторами с телами в обонятельной слизистой оболочке (сенсорном нейроэпителии) в верхних носовых пазухах. Каждый НОР имеет дендрит, заканчивающийся в нескольких неподвижных *ресничках*, погруженных в жидкий слой слизи (секретированной боуменовыми железами и опорными клетками). Реснички являются местом взаимодействия рецептора с запаховыми молекулами и обонятельной трансдукции. Одорантом считается то химическое соединение, которое вызывает ощущение аромата.

Аксоны НОР формируют волокна *обонятельного нерва*, проходящие через *решетчатую кость*, прежде чем войти в череп и *обонятельную луковицу*. В луковице эти аксоны образуют синапс с апикальными дендритами вторичных клеток реле (*митральными клетками*), в этом месте называемыми *клубочками*.

Высокая конвергенция НОР с митральными клетками лежит в основе высшей обонятельной чувствительности. Существуют миллионы НОР, несколько тысяч клубочков и много тысяч митральных клеток, что предусматривает высокое отношение конвергенции (1000:1) НОР к митральным клеткам. Эта высокая конвергенция является основанием для большой чувствительности обонятельной системы, которая может обнаружить запахи при низкой концентрации веществ.

Одоранты не могут связываться с ресничками НОР без растворения в слизи. Одоранты – летучие вещества, достигающие полостей носа через ноздри. *Принюхивание* (рефлекс, а также произвольное дыхательное действие) увеличивает поток воздуха через верхние пазухи носа. В обонятельной слизистой оболочке одоранты сначала растворяются в *жидком слое слизи*, прежде чем активировать НОР.

Одоранты взаимодействуют с рецепторными белками; посредником является G-белок, ассоциированный с циклическим АМФ. Мембраны неподвижных ресничек содержат *обонятельные рецепторные белки*, с которыми связываются одоранты. Связывание одорантов с рецептором активирует определенный G-белок (G_{olf}), в свою очередь активирующий мембранный фермент *аденилатциклазу*, увеличивая уровни циклического АМФ (внутриклеточного вторичного посредника) в НОР. Функционируя в каскаде усиления, циклический АМФ активирует катионные (натриевые, кальциевые) каналы, деполаризуя мембраны НОР путем увеличения катионного тока. Возникающий *рецепторный потенциал вызывает* в аксоне НОР потенциалы действия, проходящие к обонятельной луковице. Сумма потенциалов рецептора многих НОР производит электроольфактограмму, которая может быть зарегистрирована от поверхности обонятельной слизистой оболочки.

ОБОНЯТЕЛЬНАЯ ЛУКОВИЦА И ВЫСШИЕ ОБОНЯТЕЛЬНЫЕ ЦЕНТРЫ
Обонятельная луковица имеет слоистую структуру и формирует карту запахов. Клубочки обонятельной луковицы являются первой синаптической станцией передачи обонятельных импульсов. Ароматы, как выясняется, картированы на луковице. Все рецепторные нейроны определенного одоранта сходятся на один клубочек или на маленькую группу клубочков.

Стимуляция ароматом (например, мяты) активирует нейронную метаболическую активность в определенной области луковицы.

Обонятельная луковица посылает проекции в обонятельную кору и получает информацию из головного мозга. Обонятельные сообщения обрабатываются на уровне клубочков и митральных клетках луковицы и уже передаются по *обонятельному тракту* (аксоны митральных клеток) в высшие обонятельные области мозга (*обонятельная кора*). Обонятельная луковица получает от головного мозга много *двигательных волокон*, главную часть которых активируют *клетки-гранулы* обонятельной луковицы. Эти клетки являются местными тормозными вставочными нейронами, ингибирующими митральные клетки в рамках обратной связи, управляющей выходным сигналом митральной клетки.

Обонятельные корковые связи производят различие и восприятие запахов. Обонятельная выходная информация от луковицы в головной мозг в основном предназначается для первичной обонятельной коры и высших обонятельных ассоциативных областей, обрабатывающих различие запахов, их восприятие и воспоминания о них. У людей обонятельные сигналы далее передаются в лобную кору, допуская взаимодействие со зрительными и слуховыми данными.

Лимбические связи служат средой инстинктивных ответов на запахи и феромоны. Обонятельные связи с лимбической системой (разворот 108), активируют связанные с запахом эмоции и инстинктивное поведение. Ароматы, вызывающие инстинктивные, стереотипные реакции, называются феромонами. Близкая связь между обонянием и лимбической системой у сравнительно примитивных животных является основанием термина *ринэнцефалон* (обонятельный мозг) для лимбической системы.

Гипоталамические связи опосредуют ответы на потребление пищи и гормональный ответ. Другие обонятельные связи с гипоталамусом (разворот 107) передают обонятельные реакции для регуляции пищевого поведения, автономных реакций и гормонального контроля (особенно половых гормонов). Обонятельные сигналы также активируют ретикулярную формуляцию, повышая активность и внимание. У людей и наиболее высоко развитых приматов обонятельный вход к лимбической системе, гипоталамусу и ретикулярной формации проходит через обонятельную кору. У некоторых млекопитающих и позвоночных отдельная обонятельная система, работающая через *якобсонов* (вомероназальный) орган, дополнительную обонятельную луковицу и миндалины, задействована в феромонных аспектах обоняния; у человека такой орган либо недоразвит, либо вовсе не развивается.

ВЫСШИЕ НЕРВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗЛИЧЕНИЯ ЗАПАХОВ

Несмотря на то, что ароматы могут быть категоризированы в основные типы (т.е. цветочный, мятный, мускусный, камфорный, гнилостный, острый, эфирный), человек может отличить около 10000 запахов. И периферические, и центральные механизмы участвуют в обонятельной дискриминации. У млекопитающих найдены приблизительно 1000 генных вариантов обонятельных рецепторных белков. Каждый тип рецептора, по-видимому, взаимодействует с различными химическими типами молекул-одорантов. Каждый НОР, надо полагать, выражает только один из этих рецепторных типов (но миллионы его молекул). Все обонятельные нейроны одного рецепторного типа сходятся в одну гломерулярную группу.

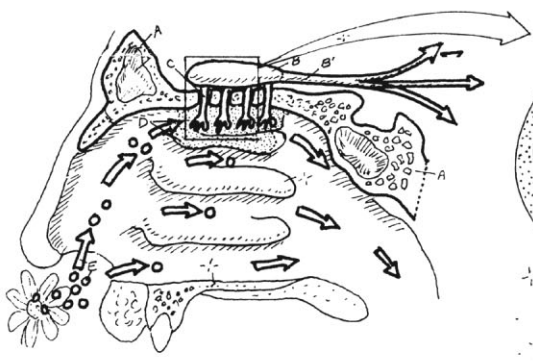
Эти белки-рецепторы взаимодействуют с функциональными химическими группами в одорантах, так как единственный НОР может быть активирован больше чем одним запахом, несмотря на то, что их реакции не являются однотипными. Чтобы различить различные ароматы, мозговые обонятельные центры могут извлечь необходимую информацию путем прочтения структуры одновременной импульсации активных афферентных волокон. У людей с врожденной *аносмией* (неспособностью чувствовать запахи определенного вещества) имеется дефект генов обонятельных рецепторов.

ЗАДАНИЯ: Используйте темные цвета для E, F, светлый – для A.

1. Раскрасьте верхнюю левую иллюстрацию, изображающую ток пахучих молекул (E) внутри носовой полости. Затем раскрасьте увеличенную обонятельную луковицу (B) и обонятельные нейроны (C), начиная снизу с той темы, что описывает взаимодействие пахучих молекул (E) с ресничками

обонятельного нейрона (F). Завершите работу с сетью нервных клеток в луковице.

2. Раскрасьте тему обонятельных путей, имея в виду, что три специфические структуры, имеющие общее название "лимбическая система" (Q), работают сообща (окрашена эта система серым), но получают разные цвета.



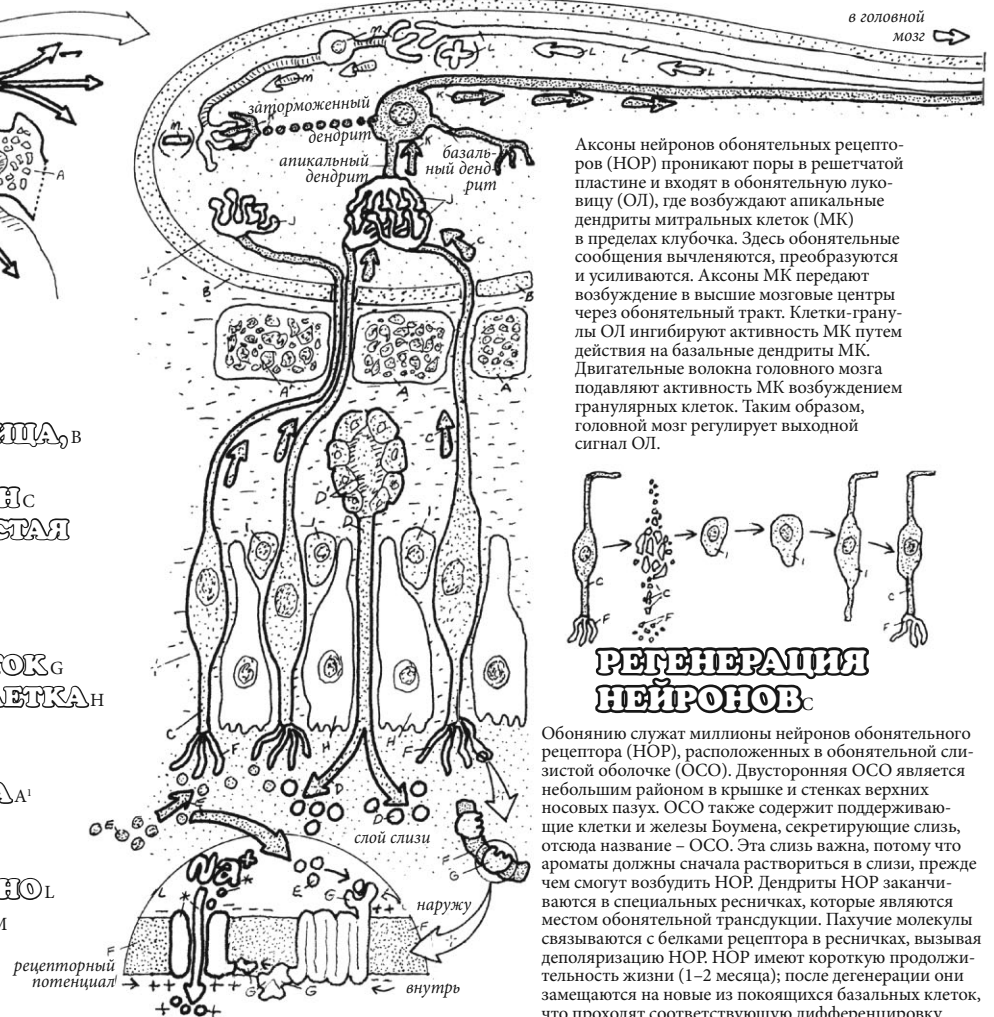
КОСТЬ А
ОБОНЯТЕЛЬНАЯ ЛУКОВИЦА, В
ТРАКТ В'
ОБОНЯТЕЛЬНЫЙ НЕЙРОН С
ОБОНЯТЕЛЬНАЯ СЛИЗИСТАЯ
ОБОЛОЧКА Д
ПАХУЧИЕ МОЛЕКУЛЫ Е
РЕСНИЧКИ F

РЕЦЕПТОРНЫЙ УЧАСТОК Г
ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ КЛЕТКА H
БАЗАЛЬНАЯ КЛЕТКА I
БОУМЕНОВА ЖЕЛЕЗА Д'
РЕШЕТЧАТАЯ ПЛАСТИНА A'
КАУБОЧЕК J
МИТРАЛЬНАЯ КЛЕТКА K
ЦЕНТРОБЕЖНОЕ ВОЛОКНО L
ГРАНУЛЯРНАЯ КЛЕТКА M

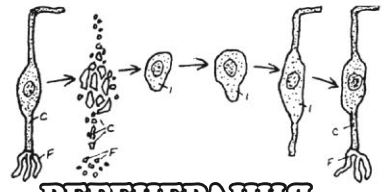
ПОРОГИ
ОБОНЯТЕЛЬНОЙ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ (сензитивность) C

Степень чувствительности к ароматам, измеряемая порогом аромата (минимальное количество, необходимое для обнаружения), варьируется в зависимости от вещества. Порог для меркаптанов (соединения серы, добавляемые из соображений безопасности к бытовому природному газу, который сам по себе без запаха) в 50000 раз ниже, чем для мятного масла, порог которого в 250 раз ниже, чем для эфира.

МЕРКАПТАН 0,000 000 4
МЕНТОЛОВОЕ МАСЛО 0,02 *
ЭФИР 5, мг/л воздуха



Аксоны нейронов обонятельных рецепторов (НОР) проникают поры в решетчатой пластине и входят в обонятельную луковицу (ОЛ), где возбуждают апикальные дендриты митральных клеток (МК) в пределах клубочка. Здесь обонятельные сообщения вычленяются, преобразуются и усиливаются. Аксоны МК передают возбуждение в высшие мозговые центры через обонятельный тракт. Клетки-гранулы ОЛ ингибируют активность МК путем действия на базальные дендриты МК. Двигательные волокна головного мозга подавляют активность МК возбуждением гранулярных клеток. Таким образом, головной мозг регулирует выходной сигнал ОЛ.



РЕГЕНЕРАЦИЯ НЕЙРОНОВ

Обонянию служат миллионы нейронов обонятельного рецептора (НОР), расположенных в обонятельной слизистой оболочке (ОСО). Двусторонняя ОСО является небольшим районом в крышке и стенках верхних носовых пазух. ОСО также содержит поддерживающие клетки и железы Боумена, секретирующие слизь, отсюда название - ОСО. Эта слизь важна, потому что ароматы должны сначала раствориться в слизи, прежде чем смогут возбудить НОР. Дендриты НОР заканчиваются в специальных ресничках, которые являются местом обонятельной трансдукции. Пахучие молекулы связываются с белками рецептора в ресничках, вызывая деполаризацию НОР. НОР имеют короткую продолжительность жизни (1-2 месяца); после дегенерации они замещаются на новые из покоящихся базальных клеток, что проходят соответствующую дифференцировку.

ОБОНЯТЕЛЬНЫЕ ПУТИ

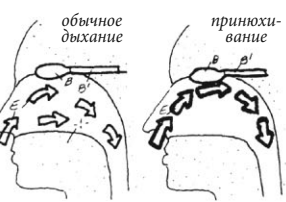
БУЛЬБАРНЫЙ ПУТЬ В' → **ОБОНЯТЕЛЬНАЯ КОРА** → **АССОЦИАТИВНАЯ КОРА**

ЛИМБИЧЕСКАЯ СИСТЕМА Q*
МИНДАЛИНА R
ПЕРЕГОРОДКА S
ГИПОТАЛАМУС T

Из ОЛ сигналы поступают по двум проводящим путям в высшие структуры головного мозга: (1) к основной обонятельной коре и высшим обонятельным ассоциативным областям для восприятия и узнавания ароматов и их связи с другими сенсорными данными, а также (2) к структурам лимбической системы (миндалине, перегородке), чтобы активировать инстинктивное поведение и эмоции, а также к гипоталамусу для регуляции двигательных и вегетативных ответов (например, пищеварения). Обонятельные сигналы также действуют на ретикулярную формацию (не показана), чтобы вызвать ее активацию.

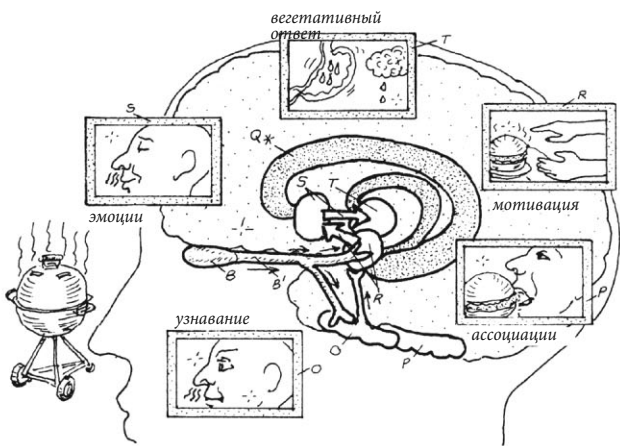
РЕФЛЕКС ПРИНОХИВАНИЯ

Принохавшись, мы увеличиваем скорость и объем воздуха, поступающего к верхним носовым полостям, обеспечивая доступ взвешенных в воздухе пахучих молекул к обонятельной слизистой оболочке. Если не принохиваться, многие запахи просто ускользают от нашего восприятия, но если их концентрации достаточно велики, принохиваться излишне.



МАСКИРОВАНИЕ И АДАПТАЦИЯ

Человек может чувствовать запах многих различных веществ, но только один аромат за один раз, потому что более сильные ароматы имеют тенденцию маскировать эффекты более слабых. Когда непрерывно сталкиваешься с одним ароматом, кроме прочего также уменьшается чувствительность (адаптация). Концентрация ароматов должна быть значительно увеличена, чтобы преодолеть адаптацию к аромату, к которому, что называется, успел принохаться.



МОЗГОВЫЕ ВОЛНЫ (ЭЭГ)

Мозг демонстрирует спонтанную электрическую активность, которую можно зарегистрировать с поверхности головы. Мозговые волны, как можно заметить на *электроэнцефалограмме* (ЭЭГ), медленные и слабые, возникают в коре даже в покое и во сне. Несмотря на то, что они самопроизвольные, их *амплитуда* и *частота* варьируют в зависимости от состояния умственной (мозговой) активности и места регистрации.

Альфа-волны присутствуют при спокойном бодрствовании, бета-волны – при нагрузках. Для расслабленного человека с закрытыми глазами ЭЭГ показывает умеренную активность частотой приблизительно 8–14 Гц (колебаний/с), называемую *альфа-ритмом*, лучше всего регистрирующуюся в затылочной (визуальной) области. Регулярные и синхронные *альфа-волны* исчезают (*альфа-блок*) при открытии глаз или воздействии очень яркого света даже при закрытых веках; они заменяются более быстрыми асинхронными по структуре волнами, называемыми бета-волнами (> 14 Гц). *Бета-волны*, часто наблюдающиеся в лобных областях мозга, связаны с активацией, настроенностью и умственной активностью.

РОЛЬ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ В БОДРСТВОВАНИИ И ПРОБУЖДЕНИИ

Проективные нейроны ретикулярной формации модулируют ЭЭГ волны. Волны ЭЭГ рождаются в коре, но модулируются в различные формы подкорковыми нейронными системами (ядрами) продолговатого мозга, моста и зрительного бугра. Эти области, совместно названные *ретикулярной формацией* (РФ), формируют диффузную и свободно организованную область серого вещества и дают начало *восходящей активирующей ретикулярной системе* (ВАРС), формирующей проекционные волокна, разветвляющейся для иннервации многих областей переднего мозга. ВАРС также включает *ретикулярные ядра таламуса*, которые также дают проекции во все области коры головного мозга.

ВАРС увеличивает ответственность коры за сенсорную стимуляцию, способствует бодрствованию и пробуждению. Электростимуляция РФ среднего мозга вызывает появление бета-волн ЭЭГ и в поведении *пробуждения и бодрствования*; поражения в тех же областях РФ приводят к подобному коме состоянию с сохраняющимися синхронизированными *дельта-волнами* – очень медленными волнами высокой амплитуды, также замеченными во время глубокого сна. Неспецифические проекции ВАРС глобально деполяризуют (возбуждают) кору, в отличие от *специфических сенсорных* проекций от таламуса, проявляющихся в локальных и функционально определенных возбуждающих влияниях на кору. Генерализованное возбуждение ВАРС облегчает корковую реактивность к определенным сенсорным сигналам от таламуса. Обычно на своем пути к коре сенсорные сигналы от *сенсорных афферентов* стимулируют ВАРС через коллатеральные ответвления своих аксонов. Возбужденная ВАРС, в свою очередь, стимулирует кору, облегчая прием сенсорных сигналов. Когда приводящие системы сильно стимулированы (например, громким шумом или холодным душем), спусковой механизм ВАРС производит генерализованную корковую активацию и пробуждение.

ИЗМЕНЕНИЯ В ЭЭГ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ СНА

Сон происходит в несколько стадий, характеризующихся различными волнами ЭЭГ. Прежде чем начинается сон, ЭЭГ демонстрируют альфа-волны, ассоциированные с отдыхом и релаксацией. При развитии сна волны становятся более медленными и высокоамплитудными, случайно прерываясь фрагментами высокочастотной веретеновидной активности. Человеческий сон состоит из двух состояний: медленноволновой сон (включая четыре стадии) и парадоксальный сон. Первоначально человек проходит последовательно через стадии 1, 2, 3 и 4, начиная с медленного сна. Каждая стадия характеризуется не только определенными структурами ЭЭГ, но также и физическими или вегетативными реакциями, такими как переворачива-

ние, изменениям частоты сердечных сокращений и дыхания, увеличение потоотделения, и даже повышения секреции гормона роста (разворот 118).

Стадия 4 характеризуется дельта-волнами и в основном медленными волнами сна. Стадия 4, показывая синхронные высокоамплитудные и медленные дельта-волны высокой амплитуды (3–4 Гц), является самой глубокой из четырех стадий медленного сна. Дельта-волны настолько характерны для сна, что когда-то их называли "волнами сна". Интересно, энурез у детей и лунатизм (*сомнабулизм*) наблюдаются в основном во время этой стадии. Эта стадия длинна в ранних циклах сна и уменьшается или отсутствует к утру.

Фаза быстрого сна также называется парадоксальной и связана со сновидениями. После стадии 4 начинается другое отчетливо различимое состояние сна, названное *парадоксальным сном*, или фазой быстрых движений глаз. В ЭЭГ наблюдается ритмика, подобная бета-активности (быстрой и десинхронизируемой), напоминая структуры бодрствования, даже при том, что человека заметно труднее разбудить (отсюда термин "парадоксальный сон"). Во время парадоксального сна мышечный тонус в шее и мышцах поддерживается в сниженном состоянии: иногда удается приподнять человека, не разбудив, и его конечности с головой безвольно болтаются – но глаза беспрестанно движутся под закрытыми или приоткрытыми веками (отсюда название – фаза *быстрых движений глаз*). Скрежетание зубами и эрекция с эротическими снами и поллюциями происходят не у всех людей, но если происходят, то именно в эту фазу сна. Вообще, самым интересным аспектом парадоксального сна является связь со сновидениями, которые могут объяснить возникновение бета-волн (умственную активность) структур ЭЭГ. Люди и животные, лишенные этой фазы сна, если их экспериментально будить каждый раз, в ее начале, вызывают избыточную продолжительность парадоксального сна, когда им удается выспаться. Парадоксальный сон может быть вовлечен в восстановительные функции головного мозга или всего тела.

Длительность стадий сна и ее возрастные изменения. У взрослых полный цикл сна (1, 2, 3, 4 и парадоксальный сон) длится приблизительно 90 минут, парадоксальный сон занимает приблизительно 20% от 8-часового ночного сна; продолжительность парадоксального сна увеличивается в течение ночи с самыми длинными (со сновидениями) эпизодами, происходящими рано утром. У младенцев общее время сна больше, чем 16 часов, (50% – быстрый сон). В старости общая сумма сна уменьшается на 1–2 часа и стадия 4 исчезает полностью.

ЦЕНТРЫ СНА И БОДРСТВОВАНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Сон не является пассивным феноменом. При том что уменьшенный сенсорный вход облегчает сон, он не вызывает сон непосредственно. Определенные области в гипоталамусе и РФ активно вовлечены в генерацию, выбор времени и течение сна, а также регулирование переходов между различными его стадиями.

Функции гипоталамуса. Сон и бодрствование являются проявлением *суточных (ежедневных)* циклов активности людей и животных. *Супрахиазматическое ядро* гипоталамуса является "биологическими часами" головного мозга и диспетчером дневных циклов, и оно регулирует выбор времени сна и бодрствования. Низкочастотная (8 Гц) стимуляция заднего гипоталамуса вызывает сон у экспериментальных животных, в то время как высокочастотная стимуляция переднего гипоталамуса пробуждает их. Гипоталамическими системами, генерирующими сон, высвобождаются простагландины. Определенные "пептиды сна" также накапливаются в гипоталамусе и цереброспинальной жидкости во время сна. Их инъекция активным животным способна их усыпить.

Холинергическая система РФ индуцирует сон. Три нейронных системы в РФ регулируют сон и бодрствование. Стимуляция холинергической системы (высвобождающей медиатор ацетилхолин) активно генерирует сон, в то время как стимуляция серотонинергической (высвобождающей серотонин) и адренергической системы (находящихся в *ядрах шва* моста и в *голубом пятне* продолговатого мозга соответственно) генерирует и поддерживает бодрствование.

ЗАДАНИЯ: Используйте градацию цветов от светлого к темному на четырех шагах нормального сна (F-I), а для J используйте темный цвет.
1. Раскрасьте афферентную чувствительную информацию (С) от специфических чувств на верхней иллюстрации, изображающей большую голову.

2. Раскрасьте альфа- и бета-волны слева, а также оставшиеся две диаграммы.
3. Раскрасьте названия стадий сна (но не мозговых волн) и сколько времени требуется на каждую стадию, это на врезке циклов сна. Что здесь не показано, так это то, что в конце каждого цикла спящий весьма быстро отходит назад, на стадии 4–1, и только потом начинает новый цикл сна.

БОДРСТВОВАНИЕ

РЕТИКУЛЯРНАЯ ФОРМАЦИЯ

ВОСХОДЯЩАЯ АКТИВИРУЮЩАЯ РЕТИК. СИСТЕМА (ВАРС) A1

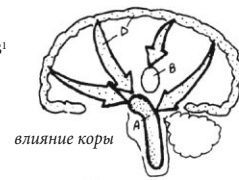
ТАЛАМИЧЕСКИЕ РЕТИКУЛЯРНЫЕ ЯДРА B

ДИФФУЗНАЯ ТАЛАМИЧЕСКАЯ ПРОЕКЦИОННАЯ СИСТЕМА B1

ЧУВСТВИТЕЛЬН. АФФЕРЕНТЫ C

КОРА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ D

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММА (ЭЭГ) E



Кора головного мозга обнаруживает продолжительные волны электрической активности (самопроизвольные волны ЭЭГ) даже в полном отсутствии любых сенсорных стимулов. Во время отдыха и релаксации ЭЭГ является медленной и синхронной (альфа-волны, 8–14 Гц). Во время настороженности и концентрации ЭЭГ демонстрирует низкую амплитуду, более стремительно меняющуюся, асинхронную структуру (бета-волны).

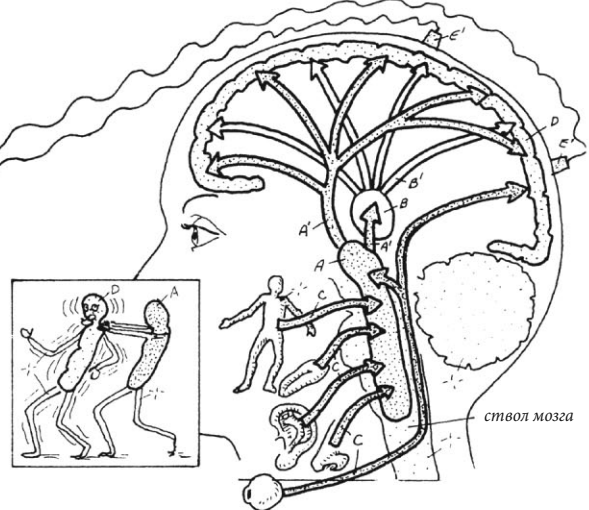
ТРЕВОГА: БЕТА 15–30 Гц E (колебаний в секунду)



РАССЛАБЛЕНИЕ: АЛЬФА 8–14 Гц E2



Много нейронов в ретикулярной формации (РФ) ствола мозга посылают разбросанные проекции во все области коры. В отличие от "специфических" сенсорных проекций, эти "неспецифичные" проекции увеличивают общую корковую возбудимость. Источники этих общих проекций (1) ядра РФ в стволе мозга и среднем мозгу, и (2) ядра РФ таламуса и базального переднего мозга. Электростимуляция этой "восходящей активирующей ретикулярной системы" (ВАРС) вызывает быструю ЭЭГ (бета-волны), что сопровождается бессонницей и настороженностью. Стимуляция ВАРС пробуждает спящих животных. Все сенсорные проводящие пути посылают ответвления в РФ, помогая моделировать ВАРС и улучшать корковую возбудимость.



СОН За 8 часов ночного сна люди проходят несколько "циклов сна". Каждый цикл длится ~1,5 часа и состоит из четырех стадий "медленного сна" и одной стадии "парадоксального" сна. Каждая стадия характеризуется физически определенной ЭЭГ и телесными признаками.

МЕДЛЕННОГОЛУБОКОЙ СОН

Поначалу спящий становится расслабленным и как бы олушенным, глаза плотно закрыты, и ЭЭГ является медленной (альфа). Когда он продвигается в стадии 2 и 3, сон имеет глубину от легкой до промежуточной и ЭЭГ становится быстрее, с более низкими амплитудами, демонстрируя веретена. На стадии 4 сон глубокий, и волны становятся очень большими и медленными (дельта).



СТАДИЯ 1 / СОНЛИВОСТЬ

СТАДИЯ / ЧУТКИЙ СОН

СТАДИЯ 3 / СРЕДНЕГОЛУБОКИЙ СОН

СТАДИЯ 4 / ГЛУБОКИЙ СОН

ПАРАДОКСАЛЬНЫЙ СОН (REM - ОТ АНГЛ. "RAPID EYE MOVEMENT" - БЫСТРЫЕ ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗ)

Затем спящий впадает в "парадоксальное" состояние сна, во время которого организм весьма далек от бодрствования, тело словно обмякает (никакого мышечного тонуса, голова и конечности плавно падают, если осторожно, не будя человека, совершать с ним какие-то манипуляции), у некоторых проявляется необъяснимое явление зубного скрежета, но самое характерное и присутствующее всегда, в т.ч. у животных, явление - глаза быстро двигаются под закрытыми или приоткрытыми веками (REM = rapid eye movement, быстрые движения глаз, англ.), а ЭЭГ быстрая (бета, как при бодрствовании).

Во время стадий 1–4 частоты сердечных сокращений и дыхательных движений незначительны. Лунатизм и энурез бывают именно во время стадии 4. Сновидения и увеличенная сердечная и дыхательная активность происходят во время REM. По ходу ночи увеличивается продолжительность сна REM (больше сновидений человек видит под утро), но уменьшаются стадия 4 (больше случаев лунатизма и энуреза отмечается ранней ночью). Взрослые проводят 20% сна в REM, младенцы же - 50%. Престарелые имеют меньше общего ночного сна, меньше REM и вообще не имеют стадии 4.

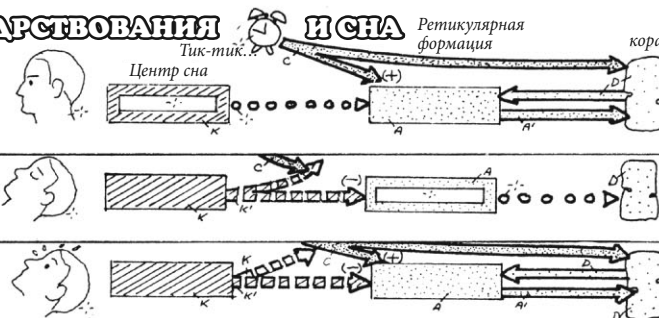
СРАВНЕНИЕ БОДРСТВОВАНИЯ И СНА

(СЕНСОРНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ)

БОДРСТВОВАНИЕ

СОН

БЕССОННИЦА

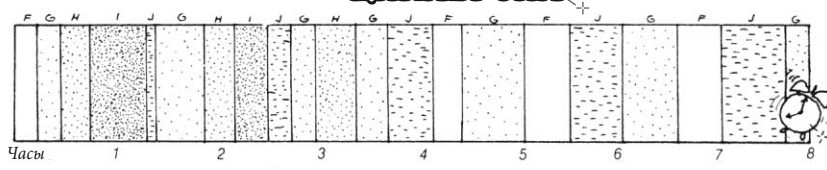


ГЕНЕРАТОРЫ СНА

1. АЦЕТИЛХОЛИН K
2. ПРОСТАГЛАНДИН L
3. МЕЛАТОНИН M

Определенные области в стволе мозга - РФ, гипоталамус и эпифиз (шишковидная железа) - имеют снотворную (сонную) активность. Холинергические системы в РФ, а также в задних областях гипоталамуса генерируют сон, в то время как серотонинергические нейроны шва и норадренергические нейроны голубого пятна (части ВАРС) поддерживают бодрствование.

ЦИКЛЫ СНА



Во время сна центры сна РФ и гипоталамуса ингибируют ВАРС, уменьшая корковую возбудимость. Сокращение сенсорного ввода (темнота, тишина, лежание на спине неподвижно) помогает уменьшить активность ВАРС. Сниженная корковая возбудимость объясняет отсутствие сознания и поведенческой активности во время сна. Беспокойство, мысли или сенсорные стимулы могут противостоять эффектам центров сна на ВАРС, вызывая бессонницу. Во время бодрствования центры сна ингибируются и не активны, ВАРС может стимулировать кору. Непрерывный возбудительный ввод от органов чувств поддерживает бессонницу.

Гипоталамус (Г) является высшей структурой головного мозга, непосредственно имеющей дело с гомеостазом и интеграцией внутренних процессов в организме. Расположенный выше ствола мозга и гипофиза, он получает входы из других мозговых областей и управляет низшими моторными, вегетативными и эндокринными системами.

СТРУКТУРА ГИПОТАЛАМУСА И ЕГО ВХОДЫ-ВЫХОДЫ

Гипоталамус состоит из дискретных ядер и более крупных "областей". Время от времени определенная функция приписывается определенному ядру (например, *суточные ритмы* и *супрахиазматическое ядро*). В большинстве случаев, однако, в функцию Г вовлечены более крупные области (например, области в переднем и заднем Г, участвующие в *терморегуляции*).

Гипоталамус получает входные данные от более крупных сенсорных систем. Этот вход может быть прямым, как в случае глаза (*сетчаточно-гипоталамический тракт*), или косвенным, через *ретикулярную формацию* (разворот 106). Сенсорные входы сообщают Г о состоянии окружающей среды (продолжительности дня, интенсивности освещения, температуре среды). Обонятельный вход вызывает гормональные ответы на запахи. Сенсорные сообщения также прибывают из внутренних датчиков во рту, в пищеварительной системе, кровеносных сосудах и т.д.

Эмоции, побуждения, гормоны и вещества из крови также обеспечивают входной сигнал. Входы из *лимбической системы* (например, из миндалины, перегородки) в переднем мозгу, сообщают Г о побуждениях человека (голод, жажда, секс) и эмоциях. Третья категория входов обеспечивается *гормонами* и другими переносимыми кровью веществами, такими как *ионы натрия* и *глюкоза*, передающими Г сообщения о соли, воде и энергетической ситуации.

Волокна гипоталамуса проецируются на *лимбическую систему, средний мозг, нижние отделы ЦНС и гипофиз*. Выходная информация от Г идет в лимбическую систему, чтобы участвовать в контроле эмоций и побуждений (разворот 108), к *моторным центрам среднего мозга* контроля соматических двигательных проявлений во время эмоциональных реакций, к *симпатическим* и *парасимпатическим* вегетативным центрам в продолговатом и спинном мозгу для контроля внутренних органов, и наконец, к *гипофизу (питуитарной железе)*, чтобы управлять водными, солевыми, метаболическими и гормональными параметрами.

ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМУСА

Гипоталамус – "мозг" *симпатической нервной системы*. Важнейшей функцией Г является контроль *автономной нервной системы*. Г называют "главным ганглием симпатической нервной системы" (развороты 29; 85) из-за его главных регулирующих эффектов на эту систему. Г помогает объединить автономные реакции с влияниями других мозговых областей с индивидуальным эмоциональным состоянием животного, а также с окружающими условиями, переданными через чувства.

Стимуляция латерального Г вызывает симпатические реакции (увеличение сердечной активности, периферическую вазоконстрикцию, расширение сосудов скелетных мышц). Аналогичные симпатические реакции также происходят во время генерализованной физической активности (упражнения, бег, реакция борьбы или бегства) (разворот 125). Подобным образом Г объединяет автономные и висцеральные реакции на эмоциональный стресс (например, страх).

Контроль температуры тела. Г содержит "термостат", регулирующий температуру тела на заданном значении. Области в *переднем* и *заднем* Г объединяют разнообразные симпатические реакции на холод, такие как

кожная вазоконстрикция, пилоэрекция, секреция адреналина и тироксина и последовательное увеличение уровня метаболизма (разворот 141).

Контроль голода-насыщения и водно-солевого баланса. Г непосредственно вовлечен в регуляцию *голода, насыщения* и *пищевого поведения*. Животные с дискретными поражениями в боковом Г демонстрируют потерю аппетита, уменьшение активности питания (анорексию) и возможное истощение. Напротив, поражения в вентромедиальном Г приводят к переданию (гиперфагии) и, возможно, к ожирению. Поэтому боковые области Г содержат центры, улучшающие аппетит и пищевое поведение, а вентромедиальные области содержат центры насыщения. Вместе они управляют *пищевым поведением, энергетическим балансом* и, возможно, *массой тела* (разворот 138). Другие области в *паравентрикулярных ядрах* и *дорсолатеральном* Г вовлечены в контроль потребления воды, жажду и солевого баланса (развороты 66; 116; 126).

Суточные ритмы сна и бодрствования. Поражения *супрахиазматических ядер* Г нарушают или изменяют суточные ритмы (ежедневные ритмы в 24 часа), особенно те, что связаны с активностью и гормонами. Фрагменты супрахиазматического ядра в культуре обнаруживают суточные циклы электрической активности. В организме эти эндогенные ритмы определяются световым входом от глаз. Животные демонстрируют дневные циклы активности. Люди от природы активны днем, в то время как грызуны более активной ночью. Точно так же секреция АКТГ и кортизола (разворот 127) высока утром и низка вечером; температура тела и БСМ являются низкими утром и высокими – вечером. Гипоталамус также вовлечен в активную индукцию сна. Низкочастотная стимуляция (8 Гц) заднего Г вызывает сон, в то время как высокочастотная стимуляция передних областей производит пробуждение.

Контроль пола и полового поведения. Не только Г производит контроль секреции половых гормонов различными путями у двух полов (разворот 155), но также *преоптическая область* и *передний* Г непосредственно вовлечены в контроль и проявление полового поведения. У ряда млекопитающих обнаружено небольшое, но дискретное ядро (*ядро полового диморфизма* Г), и причем оно заметно крупнее у самцов, нежели у самок.

Контроль эндокринной системы и гормонов. Определенные гипоталамические нейроны способны к секреции гормонов. Чрезвычайно важные регулирующие влияния Г на эндокринную систему и гормоны через эти нейронные и нейрогормональные контрольные группы передней доли гипофиза и желез задней доли гипофиза обсуждены в другом разделе (развороты 115–117). Гипоталамические нейроны ответственны за цикличность и ритмику высвобождения гормонов гипофиза.

Связи с иммунной системой, стрессом и болезнями. Головной мозг вовлечен в контроль функций иммунной системы, и наоборот. Г является критически важным для этого взаимодействия. Цитокины (интерлейкины) лейкоцитов могут быть вовлечены в терморегуляцию и нарушения сна во время болезни и инфекций. Легкий стресс стимулирует иммунную систему; тяжелый длительный стресс снижает иммунитет и вызывает определенные болезни. Эти эффекты частично опосредованы стероидами надпочечников и цитокинами, взаимодействующими через Г.

Участие нейропептидов и простагландинов в функциях гипоталамуса. Многочисленные нейропептиды участвуют в функциях Г. Нейроны, высвобождающие нейропептид Y и ГТРГ как их медиаторы, вовлечены в пищевые реакции и половые функции соответственно. Нейроны, высвобождающие ангиотензин, регулируют питьевое поведение. Высвобождение различных типов простагландинов в Г вовлечено во многие эффекты гипоталамуса, включая терморегуляцию и индукцию сна.

ЗАДАНИЯ: А – темным.

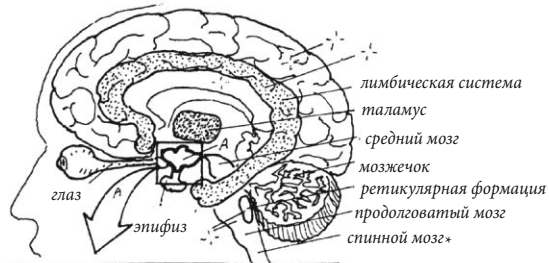
1. Начните с гипоталамуса (А) на маленьком поперечном разрезе головного мозга, затем раскрасьте структуры гипоталамуса.

2. Раскрасьте серым названия входящих данных для гипоталамуса, а также и для исходящих.

3. Раскрасьте каждое название внизу и структуры, к которым оно относится на большой иллюстрации. Отметьте, что паравентрикулярное ядро получает два цвета, чтобы продемонстрировать его двойственную роль в Г. Также отметьте, что латеральные области Г представлены на сагитальном разрезе не совсем адекватно своим относительным размерам.

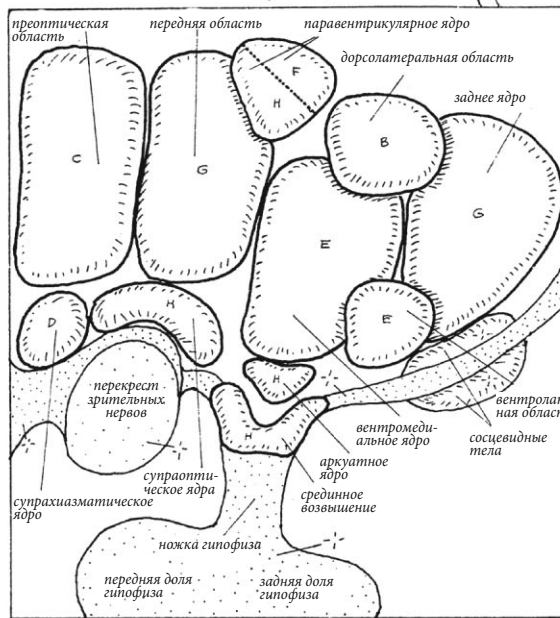
ГИПОТАЛАМУС А

Гипоталамус (Г) является крупнейшим мозговым центром регуляции внутренней среды. Расположенный выше гипофиза, под таламусом (отсюда название: гипо-таламус), Г имеет многочисленные ядра и области, каждое образование вовлечено в регуляцию некоторой внутренней функции. Г имеет много связей с лимбическими структурами переднего мозга и от них в дополнение к получению сенсорного ввода, особенно обонятельного, вкусового и зрительного. Через свои отводящие (выходные) связи со стволom мозга, спинным мозгом и гипофизом Г управляет соматическим моторным, автономным двигателем и гормональными выделениями. Г может быть разделен на латеральную, среднюю, переднюю и заднюю области.



ВХОДНОЙ СИГНАЛ

- ОЩУЩЕНИЯ.
- РЕТИКУЛЯРНАЯ ФОРМАЦИЯ
- ЛИМБИЧЕСКАЯ СИСТЕМА.
- ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ.
- ГОРМОНЫ.
- ГЛЮКОЗА, Na^+



ВЫХОДНОЙ СИГНАЛ

- СРЕДНИЙ МОЗГ (АВИАТАЛ)
- ПРОДОЛГОВАТЫЙ МОЗГ (ПАРАСИМП.) (СИМП.)
- СПИННОЙ МОЗГ (СИМП.)
- ЭПИФИЗ (ГОРМОНЫ)

ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМУСА А

Стимуляция областей в латеральном Г активирует генерализованные симпатические реакции. Эти области объединяют реакции на физическую активность и реакцию борьбы или бегства. Стимуляция меньших областей может вызвать высвобождение адреналина мозговым веществом надпочечников или сосудорасширение в скелетных мышцах. Г влияет на парасимпатическую систему также через парасимпатические центры в продолговатом мозгу.

Стимуляция или разрушение областей в переднем Г и предретических областях имеют сильные воздействия на регуляцию половых гормонов (через переднюю долю гипофиза) и половые реакции. В этой области есть специальное ядро, ядро полового диморфизма, которое заметно больше (более активно?) у самцов некоторых млекопитающих.

Некоторые суточные (ежедневные) ритмы в физических функциях (например, гормональной секреции или вегетативной активности) регулируются надпекрестными ядрами. Свет и продолжительность дня стимулируют это ядро посредством прямых сетчаточных связей. Это ядро и эпифиз (высвобождение мелатонина и посредничество световых эффектов / суточных функций) также взаимодействуют.

Стимуляция областей в боковом Г (центр голода) увеличивает аппетит и вызывает пищевое поведение. Со временем это приводит к переданию и избыточному весу. Разрушение центра голода вызывает потерю аппетита и истощение. Стимуляция вентромедиального Г (центра насыщения) ингибирует поедание пищи; поражения приводят к переданию/ожирению. Центры голода и насыщения имеют взаимные подавляющие взаимодействия. Нейроны в центрах насыщения чувствительны к уровням глюкозы крови (гипоталамический "глюкозат") и лептину, гормону жировой ткани.

Стимуляция областей в дорсальном/боковом Г вызывает питьевое поведение. Инъекция ацетилхолина или ангиотензина II в эти области имеет схожие эффекты; поражения вмешиваются в водное регулирование и баланс электролитов. Нейроны в этой области чувствительны к осмолярности крови и уровням натрия (гипоталамический "осмостат").

Температура тела регулируется областями в Г (на уровне 37°C). Стимуляция переднего Г активирует механизмы теплопотери (охлаждающий центр); стимуляция заднего Г активирует тепловое сохранение/производство (нагревающий центр). Эти области имеют взаимные подавляющие взаимодействия. Некоторые нейроны в этом гипоталамическом "термостате" чувствительны к изменениям крови или к температуре кожи.

Части Г (например, срединное возвышение) действуют как эндокринные железы, секретирующие гормоны. Таковые от секретирующей задней доли гипофиза действуют непосредственно на целевые органы (почки, матку, женскую грудь). Многочисленные гормоны Г регулируют действия передней доли гипофиза, в свою очередь регулирующие действия многих органов и желез.

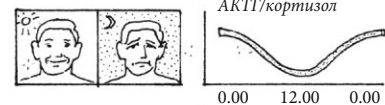
СИМПАТИЧЕСКИЕ ОТВЕТЫ



СЕКСУАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ



СУТОЧНЫЕ РИТМЫ



ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

голод и насыщение

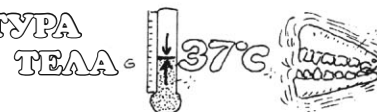


ПИТЬЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

регуляция воды



ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА



ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ



"Три мозга в одном". Головной мозг можно рассматривать как иерархическую систему трех отдельных "мозгов": *подлежащий вегетативный/рефлекторный мозг, адаптивный/навыковый мозг более высокого порядка и промежуточный мозг*, сосредоточенный на эмоциях и инстинктах. Вегетативный мозг примерно соответствует стволу мозга и сосредоточен на регуляции жизненно важных функций организма (дыхание, пищеварение, кровообращение), хотя он еще интегрируется с мозговыми рефлексами. Адаптивно-навыковый мозг соответствует коре больших полушарий (новой коре). В нем сенсорные, моторные и ассоциативно-интегративные области, которые служат делу комплексных ощущений и выполняют функции, требующие сложной расшифровки сенсорных и моторных сигналов (например, движение пальцев рук, речь), а также задействованы в высших ментальных функциях (например, обучение, мыслительная деятельность, самоанализ, планирование).

Роль лимбической системы в эмоциях и инстинктивном поведении. Структуры *лимбической системы* (ЛС) сосредоточены на *контроле эмоций, инстинктивного поведения, побуждений, мотивации и чувств со стороны центральной нервной системы*. У низших позвоночных ЛС обозначается термином *rhinencephalon* (буквально – обонятельный мозг), ввиду его непосредственного подключения к обонятельным структурам. Неудивительно, что у этих животных многие модели инстинктивного поведения тесно связаны с запахами. От коры больших полушарий и ЛС связи идут в области мозгового ствола, отвечающие за движения, благодаря чему организм движется в сторону определенных запахов или прочь от них, что и включает в себя адаптивно-инстинктивное поведение.

ЛИМБИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ И ИХ СВЯЗИ

Миндалевидное тело, перегородка, гиппокамп, поясная извилина, передний бугорок таламуса и гипоталамус как основные лимбические структуры. Эти структуры связаны сложными и порой реципрокными путями, некоторые из которых связываются в кольцо. *Эмоциональное кольцо* (гипоталамус → передний бугорок таламуса → поясная извилина → гиппокамп → гипоталамус) является нервным кругом, ответственным за эмоции. Пациенты с повреждениями этой петли демонстрируют аномальные эмоции. Последние исследования переносят ведущую роль в формировании эмоций и подобных функций с гиппокампа на миндалевидное тело.

Лимбическая система и кора больших полушарий взаимосвязаны. Когда-то полагали, что лимбическая система ничем, кроме эмоций, не занимается и почти не имеет связей с корой больших полушарий. Но парадигмы меняются. Поясная извилина (расположенная на медиальной полушарной поверхности) принадлежит одновременно лимбической системе и коре больших полушарий, благодаря чему осуществляется тесная связь между адаптивными корковыми структурами и инстинктивно-эмоциональными структурами ЛС. Структуры ЛС – миндалевидное тело и перегородка – также могут взаимодействовать, поскольку имеют реципрокные связи с поясной извилиной, при этом *наблюдаются связи с высшей ассоциативной корой*. Структуры ЛС также получают обширные сенсорные входные данные и проецируют моторные выходные данные в центры как произвольного, так и непроизвольного контроля. Сигналы в моторную кору передаются посредством поясной извилины, а в ствол мозга – через гипоталамус.

Миндалевидное тело и гиппокамп также вовлечены в функции памяти. Сегодня известно, что гиппокамп, одна из важнейших ЛС структур, благодаря своим бесчисленным связям как с "древней" частью головного мозга (т.е., с обонятельной и лимбической системами), так и с "новой" (т.е. с корой больших полушарий), является важным центром выполнения таких функций, как обработка и хранение когнитивной *памяти* (разворот 109). А недавно

и для миндалевидного тела обнаружена важная роль в обучении и памяти. Возможно, ЛС позволяет иметь память и низшим животным.

ЭФФЕКТЫ СТИМУЛЯЦИИ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛС

Стимуляция определенных лимбических структур вызывает изменения поведения. Электростимуляция определенных областей гипоталамуса и прилежащих структур у животных (например, у кошки) может провоцировать структуру поведения, сходную со *страхом или агрессией*, как если бы эта кошка дралась с другими кошками (она шипит, фыркает, шерсть встает дыбом, спина изгибается, и она бьет лапой с выпущенными когтями). В экспериментах при разрушении связей низших лимбических областей с передним мозгом эти эмоции оставались, однако они уже были совершенно не адекватны ситуации.

Миндалевидное тело абсолютно незаменимо для формирования эмоций. Стимуляция определенных областей миндалевидного тела также вызывает агрессивный ответ. Даже норы быка можно изменить под такими воздействиями. Стимуляция миндалевидного тела у обезьяны, которая обычно не вызывает агрессии, вызывает появление угрожающих жестов. Причем простимулированная обезьяна постепенно настолько меняет свое поведение, что выбивается в вожаки своего стада. Бенешено и вспышки *гнева* порой наблюдаются и у людей, если они страдают *эпилептическими припадками* (поскольку те вызывают локальную электростимуляцию миндалевидного тела); если же миндалевидное тело хирургически удалить, такой человек никогда уже не будет бросаться на окружающих. Удаление миндалевидного тела у обезьян также вызывает апатию и пассивность, что наблюдается и при лоботомии у людей. Лобные доли связаны с миндалевидным телом через передний бугорок таламуса. Гиппокамп – одна из структур, стимуляция которых не вызывает никаких изменений эмоций или поведения.

Определенные лимбические области могут обуславливать нейрональную основу удовольствия и ожидания вознаграждения. Когда крысы с электродами в лимбической перегородке или в ассоциативных путях (например, в медиальном пучке переднего мозга) научаются произвольно вызывать у себя электростимуляцию, они начинают наслаждаться этим весьма долго, не отвлекаясь даже на еду (отсюда название: "центры удовольствия"). Когда некоторых людей готовили к операции на головном мозге, им стимулировали эти зоны, и им стало хорошо.

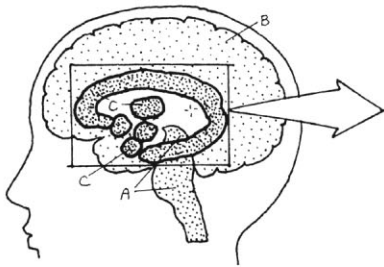
На примере розы можно понять, как работает ЛС. Как именно эмоциональные круги ЛС работают во благо чувств и эмоций, а также инстинктов, не совсем ясно. То, как человек реагирует на *запах* розы и просто ее *созерцание*, может позволить объяснить работу и функции связей в ЛС. Ведь эти стимулы доставляют *удовольствие, положительные зрительные ассоциации, улыбку*, а также и *вегетативные изменения* (в частности, изменения частоты сердечных сокращений). Ароматы розы имеют доступ к ЛС посредством *обонятельной системы*, которая достигает миндалевидного тела и гипоталамуса (разворот 105). Визуальное восприятие розы активизирует ЛС через связи ретикулярной формации с гипоталамусом (ЛС) или через связи зрительных таламических ядер с передним бугорком таламуса (ЛС).

Активация кругов ЛС при предъявлении человеку розы с большой долей вероятности вызывает субъективные ощущения удовольствия и наслаждения. Моторный ответ в виде улыбки, возможно, вызывается оттоком данных из гипоталамуса в ядра ствола мозга, ведь они контролируют *мимические мышцы*. Гипоталамус также задействован в испускании исходящих данных при центрально-нервном контроле таких автономных функций, как частота сердечных сокращений. Для того чтобы коснуться розы и сорвать ее, через поясную извилину или гиппокамп задействуются *произвольные моторные области*. А еще есть связи с *лобными и височными долями*, и это пробуждает соответствующую *высшие чувства* (в том числе любовь) и положительные воспоминания.

ЗАДАНИЯ: Используйте темный цвет для С.

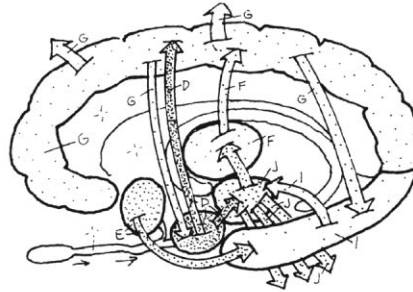
1. Сначала в верхнем левом углу закрасьте лимбическую систему (С), которая сравнивается со стволем мозга (А) и корой больших полушарий (В). Перед тем как переходить к конкретным структурам лимбической системы, закрасьте ее связи и ответы, показанные на срединной иллюстрации. Начиная

с сенсорных входных данных слева (обонятельная луковица/прочие чувства), а затем переходите по стрелкам по квадрату, очерченному темным, он представляет лимбическую систему. Проходя этот путь, вам нужно будет также заштриховать анатомическое воплощение каждой структуры вверху страницы. 2. Закрасьте названия лимбических структур в низу страницы.



**СТВОЛ МОЗГА А
КОРА БОЛЬШИХ
ПОЛУШАРИЙ В
ЛИМБИЧЕСКАЯ СИСТЕМА.**

Лимбическая система (ЛС) представляет собой несколько структур переднего мозга, а также гипоталамус. Расположена между задним мозгом (у которого чисто витальные функции) и корой больших полушарий головного мозга (адаптивные и навыки функции), функции состоят в обеспечении мотивации, эмоций, а также инстинктивного поведения, направленного на достижение конкретных целей. У низших животных ЛС строго завязана на чувстве обоняния.



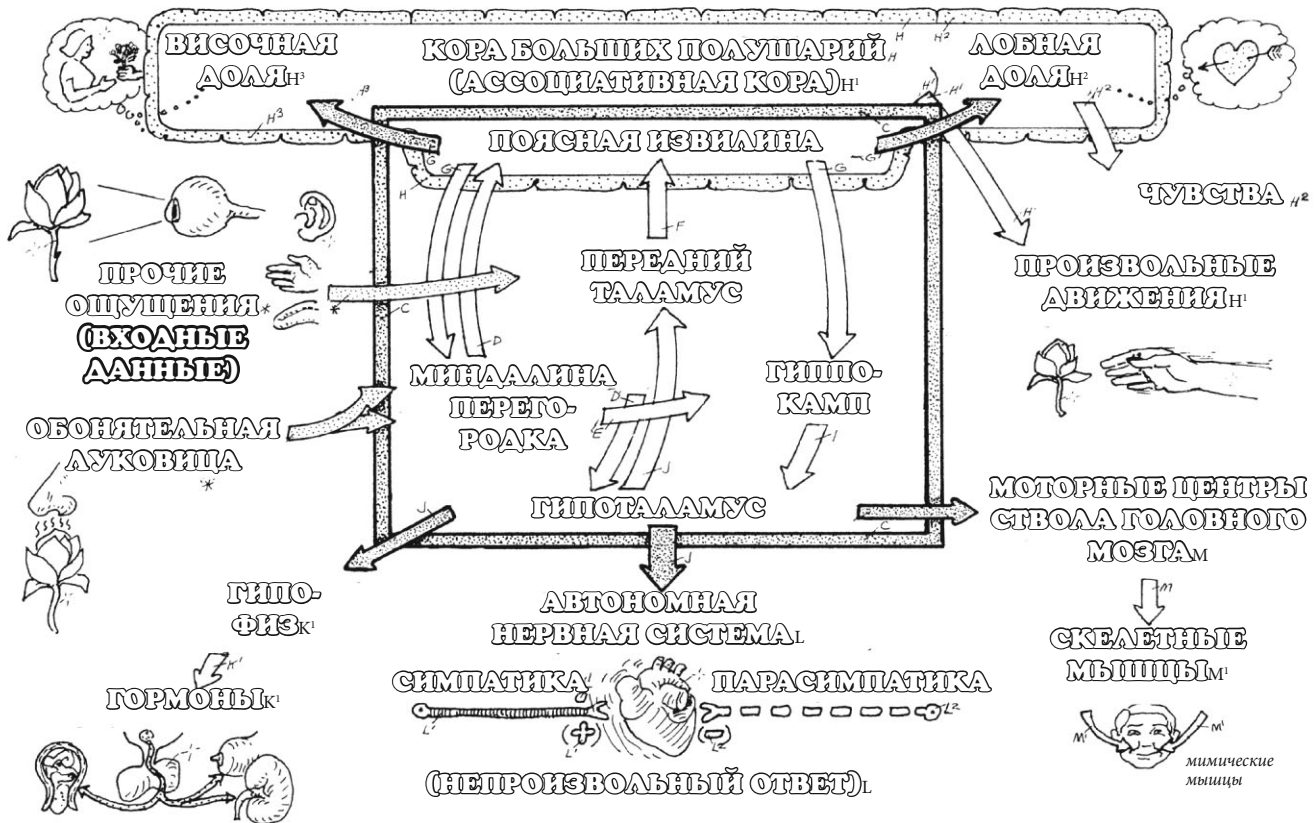
**ЛИМБИЧЕСКИЕ
СТРУКТУРЫ.**

ЛС – это: миндалевидное тело, перегородка, гиппокамп, поясная извилина и передний бугорок таламуса, а также волокна их ассоциативных путей. Миндалевидное тело и перегородка связывают примитивное чувство с корой больших полушарий; тогда как зрение и слух получают воплощение через таламус. В ЛС имеется особое эмоциональное кольцо (круг Пейпеца), по которому импульсы из гипоталамуса передаются в передний бугорок таламуса, что на поясной извилине, а затем, через гиппокамп, возвращаются на гипоталамус. Поясная извилина и передний бугорок таламуса обеспечивают связи между ЛС и корой больших полушарий.

- ФУНКЦИИ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ: с-
- ЭМОЦИИ с-
- ИНСТИНКТЫ с-
- ПОБУЖДЕНИЯ с-
- ОБУЧЕНИЕ / ПАМЯТЬ с-

Некоторые стимулы (ароматы, звуки незнакомой приятной мелодии, улыбка родного ребенка) пробуждают эмоции и моторный ответ – например, "теплые чувства" (удовольствие), произвольный моторный ответ (улыбку), как и внутриорганный (частота сердечных сокращений). Эти ответы интегрируются структурами ЛС, такими как гипоталамус, что также вызывает активацию выходов из ЛС, звучащих как моторные команды. Так, сигналы на моторные центры (в виде улыбки) отправляются на моторные центры ствола мозга. Что касается внутриорганных ответов (частота сердечных сокращений), то команды на них направляются на центры автономной нервной системы. Нейрогуморальные же эффекты проявляются посредством приказов, поступивших на гипофиз: он управляет эндокринной системой. Сложные же чувства, по-видимому, контролируются высшей корой. Гиппокамп и миндалевидное тело отвечают за обучение и память.

ОТВЕТЫ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ.



ЭФФЕКТЫ СТИМУЛЯЦИИ

(НАРУШЕНИЯ МОГУТ ВЫЗВАТЬ НЕЧТО ПРОТИВОПОЛОЖНОЕ)

ГНЕВ / ЯРОСТЬ
МИНАЛЕВИДНОЕ ТЕЛО



УДОВОЛЬСТВИЕ
ПЕРЕГОРОДКА
ГИПОТАЛАМУС



СТРАХ
ГИПОТАЛАМУС



СЕКС
ПЕРЕГОРОДКА
ГИПОТАЛАМУС



Обучение является изменением в ответ на стимул после приобретения опыта и является главной высшей функцией человеческого мозга.

Привыкание (набитурация) и сенсibilизация – простейшие формы обучения. Повторное предъявление того же стимула уменьшает интенсивность реакции (привыкание). Сенсibilизация включает в себя увеличение активности реакции, если стимул сопровождается с другим положительным (например, приятным) или отрицательным (например, неприятным) стимулом. Эти неассоциативные формы научения имеют место у всех животных.

Условное научение предполагает образование новых связей между условными стимулами и врожденными рефлексами. Здесь обучение происходит путем соединения двух различных стимулов. У собаки естественным образом повышается слюноотделение, когда животное воспринимает запах, вид или вкус мяса. Это – врожденная рефлекторная реакция. Пища (мясо) является *безусловным стимулом* (БС), слюноотделение – *безусловным рефлексом* (БР). Врожденные синаптические связи в головном мозге позволяют реализоваться этой реакции. Если БС (пища) ассоциирована с условным стимулом (УС) (например, со звонком) неоднократно (звонок должен звонить за несколько секунд до того, как еда предложена), животное вскоре начнет проявлять тот же БР (слюноотделение) в ответ только на условный стимул (звонок). Новый условный рефлекс (УР) является доказательством ассоциативного научения и указывает на формирование в головном мозге *новой связи* между проводящими путями слуха и слюноотделения.

Инструментальное (оперантное) обуславливание требует вознаграждения и закрепления. Эта форма обучения, также называемая *методом проб и ошибок*, является более сложной формой ассоциативного обучения, при которой учащийся принимает активное участие в процессе обучения и вознаграждение играет роль закрепления. Здесь, как при условных рефлексах, способность проявить и использовать условный рефлекс улучшается с повторной встречей с проблемой и практикой, и связанные воспоминания становятся более постоянными.

СТАДИИ НАУЧЕНИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ ПАМЯТИ

Обучение и закрепление в памяти проходят в три стадии. Первоначальная мгновенная стадия, длящаяся несколько секунд, сменяется *кратковременной стадией* (от минут до часов), заканчиваясь долговременной стадией. Например, после прочтения нового номера телефона, может быть сформирована мгновенная *рабочая память*, которая быстро рассеется, если больше не сталкиваешься с этим человеком. Повторная встреча или активное использование номера телефона приводят к *кратковременной памяти*, которая доступна в течение многих минут и даже часов; наконец это преобразуется в долговременную форму, сохраняемую в мозгу очень надолго.

Ряд факторов препятствуют консолидации долговременной памяти. О долговременной памяти говорят как о формировании постоянных нейрохимических изменений в головном мозгу, состоящих в изменении и образовании новых синапсов. Если животных или людей ставить в условия, временно снижающие мозговой метаболизм и синтез белка (давать специфические препараты, помещать в холодные условия) или изменяющие операцию мозговой электрической активности (электрошоками, ударами) во время формирования кратковременной памяти, изучение будет напрасным, ничего нельзя будет вспомнить. Однако эти нарушающие агенты не могут стереть долговременную память.

ТИПЫ ОБУЧЕНИЯ И ЗАПОМИНАНИЯ В СВЯЗИ С МОЗГОВЫМИ СИСТЕМАМИ

Непроцедурная память в сравнении с процедурной. Существует несколько видов памяти. Непроцедурная (декларативная) память является более знакомым сознательным типом и относится к воспоминаниям о решенных познавательных задачах (имена, формы, слова, символы, события). Процедурная память (имплицитная, недеklarативная) относится к воспоми-

ФИЗИОЛОГИЯ ОБУЧЕНИЯ И ПАМЯТИ

ниям, сформированным после развития новых сенсорных и моторных навыков (разбор графиков функций или езда на велосипеде).

Роль различных мозговых областей и путей в обучении и памяти.

Подкорковые структуры могут реализовать условные рефлексы, несмотря на то, что наличие коры улучшает эффективность их формирования и выполнения. Условные рефлексы зависят от формирования новых синаптических связей в подкорковых структурах. Кора необходима для развития и обработки мгновенной (рабочей) памяти, предшествующей формированию кратковременной памяти. *Гиппокамп* и *миндалины* лимбической системы (разворот 108) необходимы для формирования (консолидации) долгосрочных декларативных (познавательных) воспоминаний, несмотря на то, что они не являются местом хранения информации. Люди с нарушениями гиппокампа могут сформировать кратковременные картины памяти, но не могут консолидировать их. Более старые воспоминания не теряются и постоянные новые процедурные (например, моторные) воспоминания также могут сформироваться. *Холинергические проекции базальной области* переднего мозга к гиппокампу и миндалине также важны в памяти. Эти нейроны демонстрируют дегенерацию при болезни Альцгеймера, включающей необратимую потерю памяти. *Адренергические проекции от голубого пятна*, которые добиваются активации и внимания, также облегчают изучение.

КЛЕТОЧНЫЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОБУЧЕНИЯ

Синаптический кальций вовлечен в клеточные основы обучения и памяти. Сенсibilизация и привыкание происходят в результате изменений функции пресинаптических сенсорных терминалей. Уменьшение входа *ионов кальция* в пресинаптический терминаль во время привыкания уменьшает количество медиатора и эффективность синапса, в то время как сенсibilизация включает увеличенный кальциевый вход и высвобождение медиатора. Развитие кратковременной памяти может зависеть от феномена долговременной *потенциации* (ДСП), при которой постсинаптические клетки после эпизодов повышенной пресинаптической активности поддерживают увеличенные темпы срабатывания еще долгое время после того, как действие стимула прекратилось. Такие схемы существуют в гиппокампе и вызывают увеличение входа кальция в постсинаптический нейрон. Нейроны, высвобождающие глутамат и определенный тип *глутаматного синаптического рецептора* (NMDA рецептор), вовлечены в эти обусловленные кальцием реакции. Определенные гены и синтез специальных белков, вовлеченных в синаптические феномены обучения, теперь известны или находятся в процессе выявления.

Быстрота обучения потенциально объясняется циркуляцией возбуждения внутри рефлекторного кольца. Когда стимул представлен впервые, связанные нейронные схемы остаются активными ровно столько, сколько стимул присутствует. *Циркуляция возбуждения* может продлить активность в исходной схеме, даже когда начальный стимул прекращается. В такой схеме исходный возбуждающий стимул, скажем, от сенсорных нейронов, активирует параллельные возбуждающие вставочные нейроны. Те образуют *рецидивные контуры* положительной обратной связи с исходной схемой, позволяя возбуждению продолжаться. Циркуляциями возбуждения можно объяснить мгновенные воспоминания.

Модификация уже имеющихся синапсов и формирование новых. Могут произойти изменения в свойствах синаптических мембран (рецепторов, ферментов), а также во внутриклеточных синаптических компартаментах (пресинаптических и постсинаптических). Они могут увеличить функциональные способности синапса (*синаптическое облегчение*), так, чтобы один стимул в пресинаптическом нейроне мог привести к другой (более или менее интенсивной) реакции в постсинаптическом нейроне. Новые синапсы могут сформироваться в ответ на приобретение нового опыта (*синаптогенез*). Такие изменения происходят в мозжечковой и двигательной области коры головного мозга после активного (квалифицированного) моторного обучения и представляют собой *экспрессию генов и синтез белка*.

ЗАДАНИЯ: Используйте темные цвета для С, F и K.

1. Сразу же раскрасьте стадии возникновения условного рефлекса (сверху). Отметьте, что на стадии 3 нейроны в обонятельной системе (представляющие неопосредованный стимул) не закрашены.

2. Закрашивая материал по долго- и кратковременной памяти, начните с четырех нейромеханизмов слева, по поводу которых предполагается задействование в механизмах обучения и памяти. Раскрасьте границы оставшейся части рисунка.

АССОЦИАТИВНОЕ ОБУЧЕНИЕ: УСЛОВНЫЙ РЕФЛЕКС

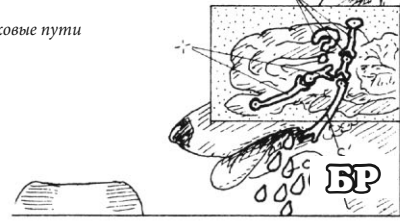
1. БЕЗУСЛОВНЫЙ СТИМУЛ A(BC) УСЛОВНЫЙ РЕФЛЕКС B



2. БЕЗУСЛОВНЫЙ СТИМУЛ A УСЛОВНЫЙ СТИМУЛ C(VC) РЕФЛЕКС B



3. УСЛОВНЫЙ СТИМУЛ C УСЛОВНЫЙ РЕФЛЕКС C'(VP)



ЗАТУХАНИЕ РЕФЛЕКСА

Если УС слишком часто проявляется без БС, УР постепенно исчезнет (затухнет).



ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБУСЛОВЛИВАНИЕ

Животные, которым дается на выбор две педали, очень быстро учатся (методом проб и ошибок) нажимать нужную педаль, если их награждают за определенное нажатие.



ПРИВЫКАНИЕ

Все животные "научаются" уменьшать БР (игнорировать БС), если БС в их жизни очень часто встречается, но при этом не слишком проявляет себя (привычка).

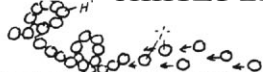


КРАТКО- И ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ПАМЯТЬ (НЕЙРОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ)

РЕВЕРБЕРАЦИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ

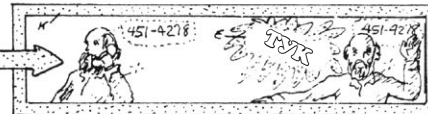
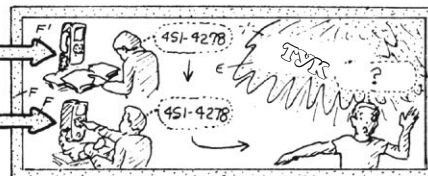
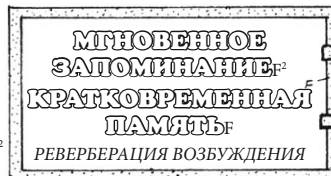


СИНТЕЗ БЕЛКА



РОСТ

СИНАПСОВ



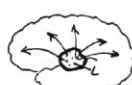
РАССТРОЙСТВА ПАМЯТИ



Сотрясения вызывают в мозгу ретроградную амнезию, возможно, через повреждение гиппокампа и структур височной доли (миндалевидного тела), которые отвечают за консолидацию.



Сенильные дефициты памяти (сниженная кратковременная память, консолидация) могут быть связаны с возрастной дегенерацией в лимбической / височной доле.



Холинергически обусловленная входная информация из базального ядра в кору больших полушарий и лимбическую систему значимо влияет на функции памяти. Деменция, наблюдаемая при болезни Альцгеймера, помимо прочего предполагает утрату этих проекций.

БАЗАЛЬНОЕ ЯДРО

ВОССТАНОВЛЕНИЕ В ПАМЯТИ



СТИМУЛЯЦИЯ ВИСОЧНОЙ ДОЛИ

Электростимуляция височной доли у пациентов в сознании (во время операции на головном мозге) вызывает яркий прилив прошлых воспоминаний, особенно тех, что будят в человеке особо сильные старые чувства.

Биогенные амины в качестве медиаторов в ЦНС. *Норадреналин* (НА), *дофамин* (Д) и *серотонин* (С) – медиаторы, принадлежащие к группе биогенных моноаминов, которые задействованы в проводящих путях ЦНС, регулирующих аффективные состояния (сиюминутные эмоции, мотивацию, чувства), а также в сознание, в т.ч. себя как личности, индивидуальность.

Воздействие лекарств на ЦНС позволили объяснить эффект НА, С и Д при аффективных расстройствах поведения и психических болезнях. Резерпин, растительный алкалоид, издавна известный как средство для лечения артериальной гипертензии, действует путем уменьшения депонирования синаптических пузырьков и доступности НА в периферических синапсах. Нормализация кровяного давления резерпином также вызывает центральные "аффективные расстройства", такие как депрессия и потеря аппетита, да и вообще интереса к чему-либо. Резерпин использовался в течение многих веков в Индии, чтобы облегчить манию (патологически выраженные капризы) у душевнобольных. Эти наблюдения доказывают роль НА, С и Д в регуляции настроения и чувств (аффективных состояний).

ПУТИ МОНОАМИНОНЕЙРОНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГУ

Норадреналиновые и *серотониновые* пути берут начало в среднем мозгу и проецируются на передний. Исследования по картированию с помощью методов окраски флуоресцентными веществами показали, что нейроны, выпускающие эти амины, составляют группы нерва в ретикулярной формации (разворот 106). Тела нейронов обычно расположены в стволе мозга, а волокна поднимаются к переднему мозгу, проецируясь на множество структур. Существуют две НА проекции. Обе проистекают из голубого пятна продолговатого мозга и идут вдоль средней связи переднего мозга, чтобы иннервировать кору головного мозга и лимбическую систему. НА волокна не иннервируют базальные ганглии. Другой путь НА формирует боковую группу, иннервирующую гипоталамус и базальный передний мозг. С нейроны начинаются в ядрах шва и иннервируют много областей переднего мозга. Недавние исследования показали, что голубое пятно НА системы включает главным образом в активацию и внимание, в то время как система С регулирует эмоции, мотивацию, удовольствие и благоприятное расположение духа.

Мезокортикальные Д пути влияют на поведение. Д-пути также начинаются в среднем мозгу. Один путь заканчивается в гипоталамусе, другой – в базальных ганглиях, а третий – мезокортикальный (мезолимбический) путь – оканчивается в основном в структурах лимбической системы и лобных долей (разворот 108). Этот мезолимбический путь в определенных подочах в сложных умственных функциях имеет отношение к лобной доле и лимбической системе (т.е. направлен на достижение целей, самосознание, думы и планирование, а также на беспокойство).

БИОХИМИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ МОНОАМИНОВЫХ СИНАПСОВ

НА и Д синтезируются из тирозина, а С – из триптофана. Медиаторы моноамины получаются из аминокислот: НА и Д – из тирозина, который гидроксилируется ферментом тирозингидроксилазой до ДОФА, а затем – до Д. Д можно преобразовать в метаболизме до НА. Д нейроны не имеют фермента для этого последнего превращения. С получается из триптофана и преобразуется ферментом *триптофангидроксилазой* в С.

Существует пре- и постсинаптическое лекарственное влияние на аминовые синапсы. Среди *пресинаптических эффектов* изменение: (1) синтеза медиатора путем ингибирования синтезирующего фермента гидроксилазы тирозина; (2) хранения медиатора в везикулах; (3) высвобождение медиатора из синаптических пузырьков; (4) обратный захват медиатора после высвобождения. *Постсинаптические* влияния могут быть такими: (1) стимуляция или блокирование связывания рецептора с медиатором и (2) торможение фермента деактивации (развороты 19; 20).

Лекарственные медиаторы усиливают либо подавляют деятельность синапсов. Препараты, ингибирующие обратный захват, или ферменты деактивации улучшают синаптическую функцию путем увеличения количества медиатора в синапсах. Препараты, блокирующие *постсинаптические рецепторы* или ингибирующие синтез или высвобождение медиатора, подавляют синаптическую функцию путем сокращения передачи импульса и количества медиатора соответственно. *Амфетамин* (наркотик-стимулятор) увеличивает высвобождение и рециклинг медиатора, таким образом повышая количество медиатора в синапсах, что улучшает синаптическую функцию. В результате увеличивается активность, настроение, возбудимость и способность сконцентрироваться. Безусловно, амфетамины, как и другие наркотики, могут иметь неприятные побочные эффекты, появляющиеся позже.

БИОГЕННЫЕ АМИНЫ ИГРАЮТ РОЛЬ В ПСИХИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ

Маниакально-депрессивный психоз и *шизофрения* – две важнейшие группы психических болезней, обусловленных генетически и проявляющихся в результате химических аномалий нейротрансмиссии биогенных аминов.

Пониженная функция НА/С синапсов при депрессии может быть исправлена антидепрессантами. Маниакально-депрессивный психоз удалось объяснить *сокращением активности* в синапсах С и, возможно, НА. Препараты, улучшающие функцию НА/С синапсов, улучшают и поведение душевнобольных в период депрессии. Например, амфетамин, увеличивающий высвобождение и ингибирующий обратный захват С/НА, или препараты, ингибирующие фермент деактивации *моноаминоксидазу* (ингибиторы MAO) имеют тенденцию облегчать и нейрохимические, и поведенческие дефициты путем увеличения уровней НА/С в синапсах.

Огромная значимость С при аффективных расстройствах используется производителями наркотиков. Изменения в С синапсах признаны главными факторами патогенеза депрессии, по контрасту с НА. Многие галлюциногенные наркотики, например ЛСД (*диэтиламид лизергиновой кислоты*) и вторичные метаболиты определенных грибов и растений, *псилоциин* и *мескалин*, действуют как агонисты С рецепторов (особенно стимулирующих 5-НТ2 рецепторов). Известный своим эффектом эйфории дискотечный стимулятор – "экстази" – действует, увеличивая выброс С в синапсах головного мозга, с тяжелыми побочными эффектами, связанными с истощением запасов С.

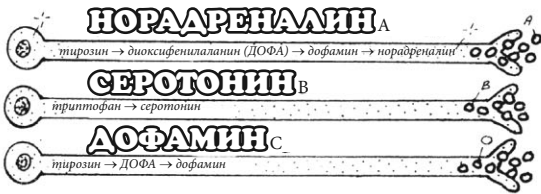
Гиперактивность Д синапсов при шизофрении подавляется блокаторами Д рецепторов. Другим значительным успехом химиотерапии психических заболеваний стало появление способов лечения шизофренией. У тех, чей рассудок затронут этим заболеванием, возникают заблуждения, расстраивается мышление и формируется абсолютно искаженное самовосприятие. Состояние может осложняться беспокойством и психозом. Некоторые типы шизофрении связаны с гиперактивностью мезокортикального пути, вызванной чрезмерной экспрессией или гиперактивностью Д рецепторов D₂ или D₄. Препараты, блокирующие эти рецепторы (*блокаторы Д рецепторов*, например, галоперидол) эффективно купируют проявления шизофрении.

Вовлечение Д и эндорфинов в привыкание к наркотикам и устойчивость к лекарствам. Привыкание вызывается непрерывным использованием определенных веществ и препаратов, таких как морфий и героин (опиатов), кокаина, амфетамина, никотина и этанола. Эти вещества увеличивают доступность Д, чтобы действовать на рецепторы D₂ для Д. Включенный путь является отделением проекции мезолимбического пути Д в такие области, как *прилежащее ядро*. Электростимуляция этой и подобных структур мозга быстро научает животных производить самостимуляцию (нажатием кнопки), а люди привыкают черпать удовольствие, так или иначе вводя себе заветные вещества. Высвобождение *опиоидных пептидов* (β-эндорфинов, энкефалина), уменьшающих боль и усиливающих переживание наслаждения и хорошего самочувствия, способствует привыканию к наркотикам и объясняет феномен лекарственной зависимости.

ЗАДАНИЯ: Используйте темные цвета G, M и Q; H сделайте красным.

1. Вверху страницы раскрасьте информацию по биогенному амину и химии этого важнейшего вида медиаторов.
2. Раскрасьте блок, посвященный депрессии и ее лечению, начиная с ди-

- граммы мозга и соответствующих структур. Потом перейдите к тому месту, где рассказывается про наркотики, где увеличение количества НА в синапсе показано на увеличенной иллюстрации области синапса. Закончите работу с раскрашивания химической структуры НА.
3. Все то же проделайте с дофамином.



Норадреналин (НА) и дофамин (Д) – родственные вещества, получающиеся в нейронах в результате преобразования аминокислоты тирозина. Серотонин (С) может быть получен из триптофана. Действуя как медиаторы, эти биогенные амины регулируют аффективные состояния (настроение, мотивацию и эмоции). Тела аминергических нейронов находятся в стволе мозга и посылают обширные аксональные связи в различные высшие мозговые области. Измененная функция в этих системах вызывает aberrантные психические состояния и поведение (депрессию, психоз, шизофрению).

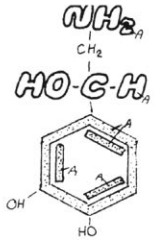
ДЕПРЕССИЯ: НЕДОСТАТОК НОРАДРЕНАЛИНА И СЕРТОНИНА

Дефицит НА и особенно С в головном мозгу может быть причиной депрессии. Препараты, "увеличивающие" уровни НА/С в синапсах, улучшают настроение у нормальных людей и облегчают депрессию в душевнобольных. Чтобы увеличить уровни НА, некоторые препараты (ингибиторы МАО) уменьшают его распад путем подавления фермента деактивации в постсинаптическом нейроне. Другие (амфетамины) ингибируют переведение НЭ в пресинаптический нейрон.

ЛИМБИЧЕСКАЯ СИСТЕМА С
КОРА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ Е
МОЗЖЕЧОК F
ГОЛУБОЕ ПЯТНО F
НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ПРОЕКЦИИ С

НЭ и особенно СТ важны в регуляции сиюминутных перепадов настроения, удовольствия и мозговой возбудимости. Нейроны НЭ расположены в голубом пятне продолговатого мозга и проецируют на гипоталамус, таламус, лимбическую систему и кору больших полушарий, но не на базальные ганглии. Нейроны СТ (не показаны) начинаются в ядре шва варолиева моста и иннервируют те же структуры, а также базальные ганглии.

СЕРТОНИН В
НОРАДРЕНАЛИН А



ЛЕКАРСТВО 1
ЛЕКАРСТВО 2

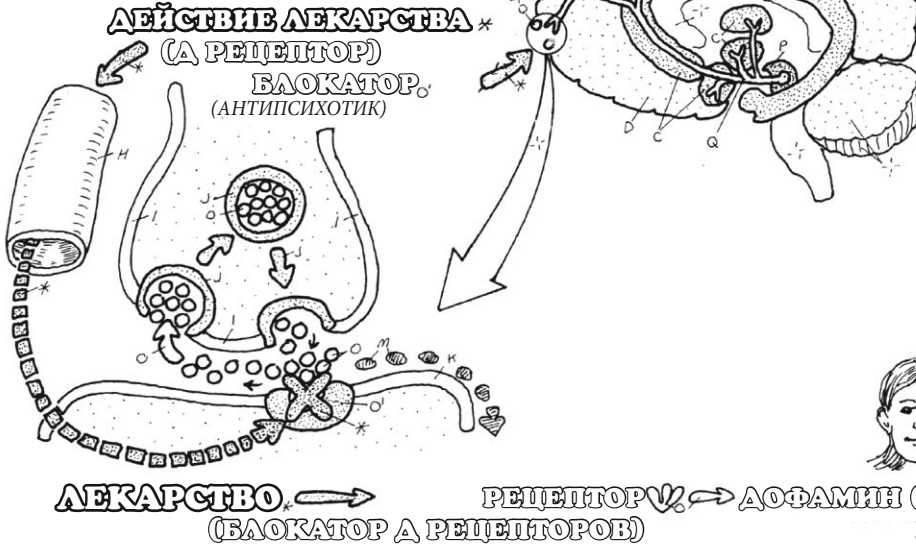
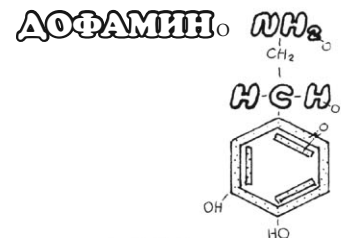
ШИЗОФРЕНИЯ: ИЗБЫТОЧНЫЙ ДОФАМИН

Препараты, уменьшающие или блокирующие передачу в синапсах Д (блокаторы рецептора Д, например, галоперидол) являются наиболее действенными методами обращения с шизофреническими больными (шизофреникам помогают нейролептики). Напротив, препараты, заметно "увеличивающие" уровни Д и медиаторов в головном мозгу (амфетамины, кокаин в больших дозах), могут вызвать параноидальное / шизоидное поведение у любого человека, чем и объясняется постепенное разрушение личности у наркомана.



СРЕДНИЙ МОЗГ Р
ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЙ ПУТЬ С

В головном мозгу известны три отдельных проводящих пути Д: один – в гипоталамусе, второй – в базальных ганглиях, а третий – в среднем мозгу, проецируют они на лимбическую систему и лобную кору. Гиперактивность в синапсах этого мезолимбического (мезокортикального) пути, вызванная увеличенными уровнями рецепторов D2, может быть вовлечена в генез шизоидного психоза. Шизофрения является наиболее распространенной формой психического расстройства.



Корковые ассоциативные зоны являются местом высших интегральных функций. В дополнение к областям, специализированным исключительно на сенсорных или двигательных функциях, кора головного мозга человека содержит обширные области, которые не являются ни сенсорными, ни моторными. Эти ассоциативные (лобная, височная и теменно-височно-затылочная области) составляют большую часть коры головного мозга человека и вовлечены в интегральные функции головного мозга высшего порядка (например, речь и планирование). Эквивалентов этих областей не существует у других млекопитающих и приматов, или они малы.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛИНГВИСТИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ В МОЗГЕ

Повреждения левого полушария вызывают афазии (нарушения речи).

В 19-м веке французский невролог Брока отметил, что пациенты с поражениями определенной области *левой лобной доли* (теперь известной как область Брока), предшествующей моторной речевой коре, могли понять речь, но испытывали затруднения при построении членораздельных предложений (*моторная, или небыстрая афазия* [афазия = нарушение речи]) и не имели никаких проявлений речевого паралича. Позже Вернике, немецкий невролог, отметил, что поражения левого полушария, ограниченные областью, включающей *теменные и височные доли* (теперь известной как область Вернике), вызывали сенсорную, или быструю афазию – нарушение, при котором пациент демонстрирует плохое речевое "понимание", не имея никаких проблем со слухом. На базе этого и более поздних исследований была сформулирована мозговая организация языка и речи. Было показано, что эта важная человеческая способность локализована в определенных дискретных ассоциативных областях *левого полушария*.

Пути устной речи в левом полушарии. Согласно современным представлениям, произносимые слова и предложения первоначально анализируются *основными слуховыми областями*, затем *вторичными слуховыми ассоциативными областями*, прежде чем быть переданными в высшие интегральные области (т.е. область Вернике левой височной доли). Здесь могут быть обработаны и становятся понятны символические значения слов и языка. Чтобы произнести слова, сигнальные команды передаются из области Вернике через ассоциативные волокна (*дугообразный пучок*) к зоне Брока в лобной доле того же левого полушария. Зона Брока функционирует как премоторная область речи, посылая программы для активации адекватных речевых мышц и их надлежащего порядка сокращения к речевой *двигательной области коры головного мозга* в нижней прецентральной извилине. Активация мотонейронов в этой области приводит к сокращению речевых мышц и речевому воспроизведению (разворот 96).

Пути визуальной речи (чтение, письмо, язык жестов). На основании наблюдений больных с патологической неспособностью к чтению (*дислексией*) и письму (*аграфией*), подобная схема была дополнена обработкой визуального языка (чтение, сочинение). Таким образом, изображения слов, после обработки *визуальными ассоциативными областями*, передаются через *угловую извилину* (зрительную интегральную область высшего порядка) к *премоторной области руки*. Между угловой извилиной и премоторной корой рук импульсы могут пройти через область Вернике. Премоторная область руки сообщает соседней корковой *моторной области руки* необходимые программы для движения мышц руки, выражаясь в форме письма. Язык жестов может включать подобную схему. Сигналы между различными ассоциативными областями посылают информацию через внутрислоушные и межполушарные ассоциативные тракты (см. ниже).

ЛАТЕРАЛИЗАЦИЯ, РЕЧЬ И МЕЖПОЛУШАРНАЯ АССИМЕТРИЯ

ПОЛУШАРНОЕ ДОМИНИРОВАНИЕ В СРАВНЕНИИ С ПОЛУШАРНОЙ СПЕЦИАЛИЗАЦИЕЙ

Левое полушарие моторно доминантно. Повреждение правого полушария в областях, эквивалентных областям Брока и Вернике левого полушария, вызывает некоторые речевые дефекты. Это, а также факт, что большинство людей является правшами (т.е. области регуляции моторики левого полушария доминируют над таковыми правого), привели к пониманию, что эти два полушария, хотя и довольно симметричны по форме, не одинаковы в функции, причем левое полушарие является *доминирующим* в речевых задачах и движении. Недавно несколько незначительных, но явных различий между правым и левым полушариями были найдены и было доказано доминирование правого полушария в определенных не двигательных и не словесных аспектах (см. ниже).

Два полушария связывает мозолистое тело, разрезав которое поперек, получаем "расщепленный мозг". Межполушарный ассоциативный тракт, крупный у людей, специфично соединяет ассоциативные области одного полушария в точные области зеркального отображения в противоположном, таким образом, передавая информацию между полушариями. Иногда мозолистое тело у пациентов, страдающих от эпилептических приступов, перерезается, чтобы предотвратить распространение приступов от одного полушария до другого (операция *расщепленного мозга*). Тщательное тестирование этих пациентов показало, что каждое полушарие функционирует не только независимо, но и особым образом, как если бы у каждого были свои функциональные способности и собственный "ум".

Изучение расщепленного мозга подтверждает, что левое полушарие специализировано для словесных и аналитических задач (категорическое полушарие). После операции, если ключ помещается в правую руку пациента с расщепленным мозгом, которому завязали глаза, сенсорные сигналы достигают левого полушария посредством пересечения сенсорных проводящих путей (разворот 92). После этого, спрошенный о природе объекта в его руке, пациент отвечает: "Ключ". Если ключ помещается в левую руку, его сенсорное изображение находится в правом полушарии. В этом случае пациент не может произнести слово "ключ", несмотря на то, что он может понять, что это за объект (указывает на изображение ключа, поскольку ощущает его форму).

Эти результаты подразумевают, что: (1) центры словесного выражения находятся в левом полушарии, (2) правое полушарие имеет доступ к центрам речи только через мозолистое тело, а также (3) правое полушарие имеет полную пронциательную и познавательную, но невербальную, моторную компетентность. Левое полушарие, в дополнение к его моторному и словесному превосходству, оказывается специализированным для логических и аналитических операций; оно категоризирует предметы и уменьшает их до их частей, чтобы понять их. Соответственно, левое полушарие со времен тех экспериментов известно как "категорическое" полушарие.

Правое полушарие специализировано на пространственных задачах и обобщениях (репрезентативное полушарие). Правое полушарие, как известно, доминирует в *представительских и зрительно-пространственных функциях*, в восприятии и различении *музыкальных тонов и речевых интонаций*, в *эмоциональных реакциях* и в понимании юмора и метафоры. В общих чертах функции правого полушария являются целостными и пространственными (следовательно, оно может быть описано как "категорическое", или "репрезентативное" полушарие). Несмотря на эти функциональные подразделения, при нормальных условиях, и особенно относительно общих, познавательных и адаптивных функциях (память, обучение), функции мозга в целом используют выходные данные его различных частей в общем.

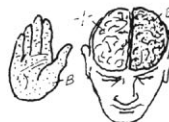
ЗАДАНИЯ: Начните в верхнем левом углу со списка семи функциональных характеристик правого полушария (А). Имейте в виду, что они не относятся к какой-то конкретной структуре. То же сделайте для левого полушария и раскройте крупный рисунок двух полушарий, а также то, что осталось сверху.

1. Раскройте мозолистое тело (С) на большой и маленькой иллюстрациях ниже и слева. Мозолистое тело выполняет функции соединения двух полушарий. Прочие связующие пути (D) обеспечивают передачу сигналов внутри одного полушария.
2. Раскройте материал, свидетельствующий о роли левого полушария в речи и прочих символических функциях общения. Начните с номера 1, он в ухе.

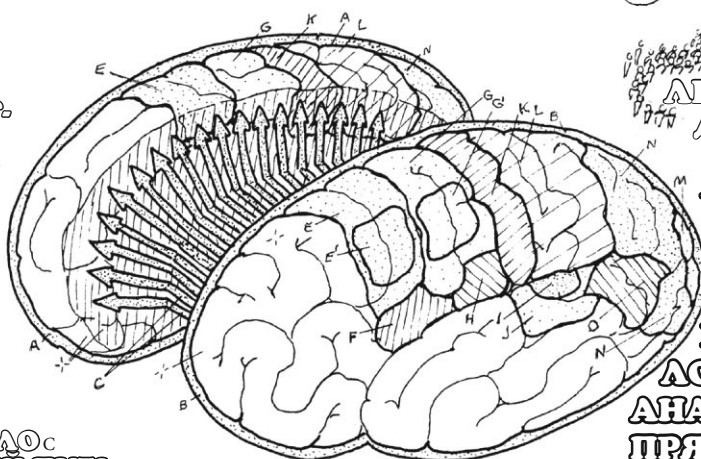
ДОМИНАНТНО

ПРАВОЕ ПОЛУШАРИЕ А
РЕПРЕЗЕНТАЦИЯ А¹
ЭМОЦИИ А²
ЮМОР А³
ЦЕЛОСТНОЕ ВОСПРИЯТИЕ А⁴
ВИЗУАЛЬНОЕ А⁵
И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ ВОСПРИЯТИЕ А⁶
МУЗЫКАЛЬНОСТЬ А⁷

у 3%



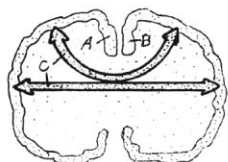
90% ПРАВИША А



у 97%
ЛЕВОЕ ПОЛУШАРИЕ В
ДОМИНАНТНО В РЕЧИ

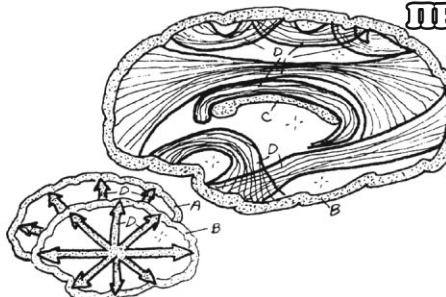
ЛЕВОЕ ПОЛУШАРИЕ В
ВЕРБАЛЬНОЕ ВОСПРИЯТИЕ В¹
МОТОРНОЕ ДОМИН. В²
ЛОГИКА В³
АНАЛИТИЧЕСКИЙ УМ В⁴
ПРЯМОЛИНЕЙНОСТЬ В⁵
ПРАГМАТИЗМ В⁶

Левое (Л) и правое (П) полушария (ППШ) головного мозга более-менее симметричны; оба имеют сенсорные, моторные и ассоциативные области. Для некоторых интегративных функций они демонстрируют асимметрию: ЛППШ доминантно для языка/речи, анализа, контроля рук (отсюда праворукость большинства), а также для логических и аналитических функций ("категорическое", или "репрезентативное" полушарие).



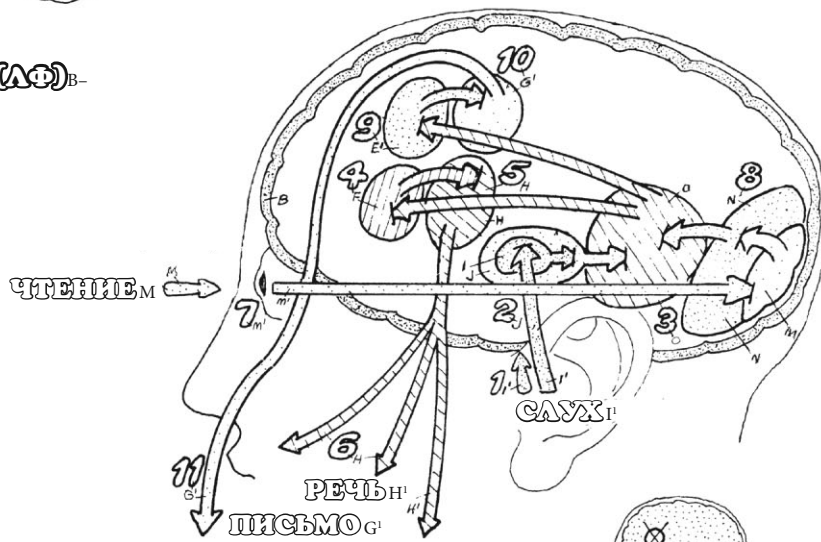
МОЗОЛИСТОЕ ТЕЛО С
АССОЦИАТИВНЫЙ ПУТЬ D

ПРЕМОТОРНАЯ КОРА E ПИСЬМО E¹
ПРЕМОТОРНАЯ КОРА, РЕЧЬ F
(ЗОНА БРОКА) F
МОТОРИКА, С ПИСЬМО G¹
МОТОРИКА, РЕЧЬ H
СЛУХ I
СЛУХОВОЙ АССОЦ. J
СЕНСОРИКА K
СЕНСОРНЫЙ АССОЦ. L
ЗРЕНИЕ M
ЗРИТЕЛЬНЫЙ АССОЦ. N
ЗОНА ВЕРНИКЕ O



ЛИНГВИСТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ (ЛФ) В-

Речь и письменные функции выполняются различными областями ЛППШ. Произносимые слова (1) сначала анализируются слуховыми сенсорными областями / областями ассоциации (2). Для понимания значения слов сигналы посылаются в область Вернике (ОВ) (3). Для произношения слов адекватные картины посылаются ОВ области Брока (4) (премоторная речь), где моторные структуры для произношения определенных слов и предложений формируются и направляются в речевую зону (5) на основные двигательные области коры головного мозга. Эта область активирует адекватные речевые мышцы (6). Механизм для понимания письменных слов и для написания слов в основном схож, но затрагивает различные области и проводящие пути (цветные числа 7, 8, 3, 9, 10, 11).



РАСПЕЛЕННЫЙ МОЗГ*

Волокна мозолистого тела (МТ) соединяют ассоциативные области / интегральные области Л и П полушарий. Ключ, помещенный в Л руку нормального человека, будет признан сенсорными центрами ПППШ, даже если завязать испытуемому глаза. Объект может также быть устно идентифицирован языковыми центрами ЛП через волокна МТ. У человека с "расщепленным мозгом" (показанное при медицинских проблемах расщепление МТ) эти сообщения не могут достигнуть ЛП; человек способен к опознанию объекта и указывает на него на экране, но не может назвать объект, будто забывая нужное слово.

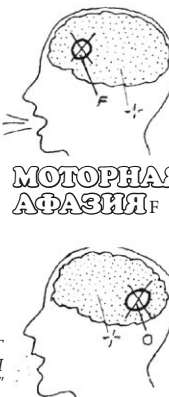
"МАШИНА... ..БАБАХ... ..БОЛЬНО"

Повреждение поля Брока вызывает моторную ("замедленную") афазию (речевое нарушение). При этом расстройстве языковое понимание нормально, но речь бедна, человек словно забывает все слова, кроме каких-то отдельных. Повреждение ОВ вызывает сенсорную афазию (т.е. нарушение понимания языка). Речь может быть многословной ("беглая афазия"), но порядок слов и их сочетание, равно как грамматика родного языка, крайне извращены.

МОТОРНАЯ АФАЗИЯ F

"ТАРАКАН ВДРУГ С САМОЛЕТА СКУШАЛ ДОХЛЫЙ КРОКОДИЛ"

СЕНСОРИА АФАЗИЯ O



Мозг активен все время: не только при бодрствовании, но и во сне. Поэтому он, как и сердце, критически нуждается в непрерывной поставке *энергетических метаболитов* (энергии) и *кислорода*, обеспечивающихся *кровотоком*.

ЗАВИСИМОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА ОТ ГЛЮКОЗЫ

Мозг критически зависит от глюкозы в качестве топлива. В отличие от других активных органов тела (например, сердца, мускулатуры), которые могут использовать альтернативные виды топлива, такие как жирные кислоты, мозг при нормальных условиях зависит почти исключительно от *глюкозы* для своих энергетических потребностей. Взрослый мозг использует 80 мг глюкозы/минуту и имеет резерв *гликогена* 1,6 мг/г (2,2 г/мозг), живя приблизительно 2 минуты без глюкозы.

Зависимость мозга от глюкозы демонстрируют эффекты гипогликемии. Значимое сокращение уровня глюкозы крови (*гипогликемия*), вызванная большой дозой инсулина или длительным голоданием, может привести к обмороку, конвульсиям, коме или даже смерти. Нормальный диапазон глюкозы в плазме составляет 70–110 мг/дл. Ниже 60 мг – нарушаются познавательные процессы. Ниже 50 мг – речь становится нечленораздельной, и не координируются движения; ниже 30 мг – начинаются бессознательное состояние и кома; при 20 мг/л могут появиться конвульсии, а при постоянном повреждении головного мозга при 10 мг происходит гибель мозговых дыхательных центров и наступает смерть. Критическая зависимость мозга от глюкозы является главной причиной необходимости в организме множества нервных и гормональных механизмов, постоянно задействованных в обеспечении высокого (нормально) уровня глюкозы крови (развороты 131; 132).

Мозг может метаболически адаптироваться к использованию в качестве топлива кетоновых тел. Интересно, что после многодневного голодания головной мозг может развить способность (ферментативную) использовать кетоновые тела (продукты метаболизма жирных кислот в печени, разворот 133) как альтернативный источник энергии. При этом к такому способны в основном только новорожденные дети.

ЗАВИСИМОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА ОТ КИСЛОРОДА

Клетки мозга очень чувствительны к гипоксии. У взрослых 10-секундная *аноксия* (лишение *кислорода*, чрезвычайная гипоксия) способна вызвать потерю сознания и высшей нервной деятельности (обморок). Несколько минут гипоксии могут привести к коме и тяжелому и необратимому повреждению головного мозга; причем сначала – высших корковых центров и структур базальных ганглиев; смерть может произойти из-за потери функции жизненно важных дыхательных центров продолговатого мозга (но они устойчивее всех к гипоксии).

У головного мозга высок показатель потребления кислорода. У взрослых мужчин головной мозг весит около 1,45 кг (1,25 кг у женщин), а *потребление кислорода* порядка 50 мл в минуту. Так что 2% массы тела потребляют 20% всего кислорода организма (вот насколько интенсивна мозговая скорость *метаболизма*).

Клеточное обоснование высоких энергетических потребностей. Работа мозга зависит в большей степени от формирования, распространения, синаптической передачи и интеграции множества электрохимических потенциалов, клеточных функций, требующих обслуживания надлежащих ионных градиентов (развороты 10; 11; 15). Поэтому мембраны клеток головного мозга содержат одну из самых больших концентраций натрий-калиевых насосов во всем организме. Эти насосы являются АТФ-зависимыми, в основе операции лежит фермент плазматической мембраны Na-K-АТФаза, также присутствующий в головном мозгу в больших концентрациях. Натриевый насос использует большую часть АТФ, произведенного в головном мозгу (разворот 10).

В клетках головного мозга множество митохондрий, особенно в синапсах. Чтобы произвести большое количество АТФ, необходимого клеткам головного мозга, используется цикл трикарбоновых кислот / окислительное фосфорилирование (разворот 6). Это объясняет большую концентрацию в мозгу митохондрий в нейронных синапсах и критическую зависимость от кислорода. Окрашивание мозговой ткани цитохромоксидазой, маркером митохондриального фермента, показывает зоны высокой активности в богатых синапсами областях мозга.

Синапсы нейронов и богатые синапсами зоны потребляют весьма много энергии. В целом, богатые синапсами области серого вещества имеют *высокий* уровень метаболизма, в то время как области белого вещества без синапсов (миелинизированные нервные волокна) имеют *низкий* уровень. Среди областей серого вещества показатели варьируют в зависимости от отдела головного мозга. Базальные ганглии переднего мозга и среднемозговые нижние бугры четверохолмия обнаруживают *очень высокие* показатели; *кора* головного мозга и мозжечок имеют *умеренно высокие* показатели; таламус и ядра мозжечка и *продолговатый мозг* демонстрируют средние значения; самые низкие показатели связаны с белым веществом спинного мозга.

МОЗГОВОЙ КРОВОТОК И ЕГО ИЗМЕНЕНИЕ ПРИ ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Высокая интенсивность мозгового кровотока демонстрирует региональные различия. Чтобы поддержать свои высокие потребности в кислороде и глюкозе, головной мозг имеет обширное кровоснабжение и развитый, эффективный кровоток (750 мл/минуту, 15% от общеорганизменного). Кровоток в различных отделах головного мозга отличается и примерно соответствует активности потребления кислорода каждой области.

Региональный кровоток головного мозга можно измерить, и он зависит от активности. Различные современные нетравмирующие методы отображения, такие как фМРТ (*магнитно-резонансная томография*) и ПЭТ (*позитронно-эмиссионная томография*) позволяют измерять кровоток в различных отделах головного мозга и изучать воздействие различных условий и состояния здоровья. В целом увеличение *нейрональной активности* в какой-то конкретной области мозга приводит к быстрому увеличению тока крови в эту область, чтобы удовлетворить увеличенные нужды в кислороде, глюкозе и в удалении углекислого газа.

Региональный кровоток помогает локализовать участки мозговой активности. Области лобной доли показывают более высокую среднюю активность даже в покое. Активность увеличивается во время взглядывания, решения задач и планирования, а также во время переживания боли и беспокойства. Простое чтение слов активирует увеличение активности в задних визуальных областях, при размышлении о прочитанном материале распространяется активность в теменные и височные области ассоциации. Вслушивание в слова увеличивает активность в слуховых областях височной коры. Произношение слов активирует область Брока и речевую кору в левом полушарии, а также речевые сенсорные области (губ, языка, лица) обоих полушарий. Понимание сказанных кем-то слов активирует большую область лобных, теменных и височных долей (область Вернике), вовлеченную в языковое понимание и планирование (разворот 111).

Изменения кровотока случаются при заболеваниях головного мозга. Определенные органические и ментальные заболевания мозга, например, шизофрения и маниакально-депрессивный психоз, а также старческие психозы и различные виды слабоумия, например, болезнь Альцгеймера, проявляются и как снижение познавательных способностей и памяти, и как *сниженный* кровоток / метаболическая активность. Мозговые заболевания вроде эпилепсии, включающей в себя конвульсии, создают чрезмерную электрическую активность и повышенный кровоток, а также метаболическую активность.

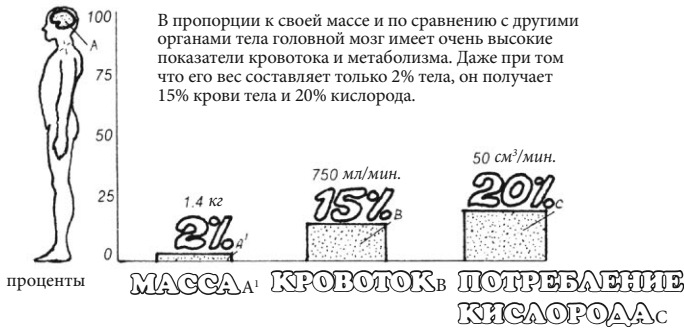
ЗАДАНИЯ: Сделайте I красным, а E – темным.

1. Начните с верхнего левого угла, а затем идите на диаграмму в правой части страницы.
2. Раскрасьте диаграмму скорости метаболизма, имея в виду, что сагиттальный разрез головного мозга должен составлять-

ся из нескольких видов, чтобы показать как можно больше структур. Имейте в виду, что на диаграмме справа окрашены только те границы, которые показывают общие зоны высокой или низкой активности.

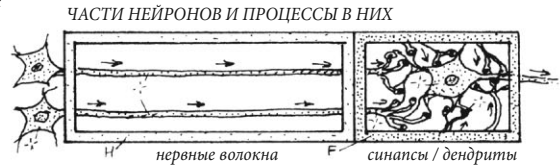
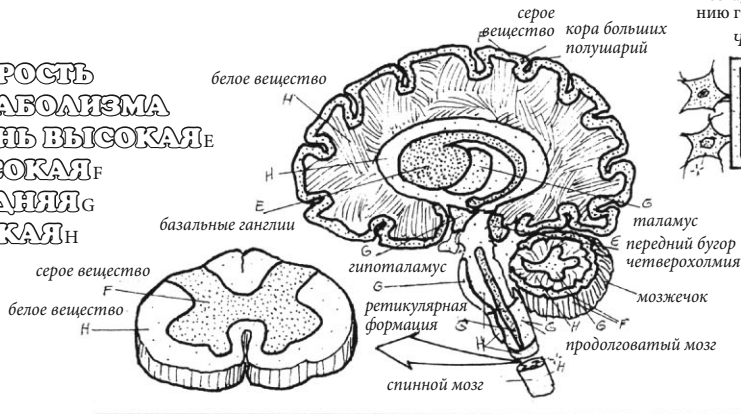
3. На нижнем блоке раскрасьте только затененные области.

ГОЛОВНОЙ МОЗГ ПО СРАВНЕНИЮ СО ВСЕМ ТЕЛОМ



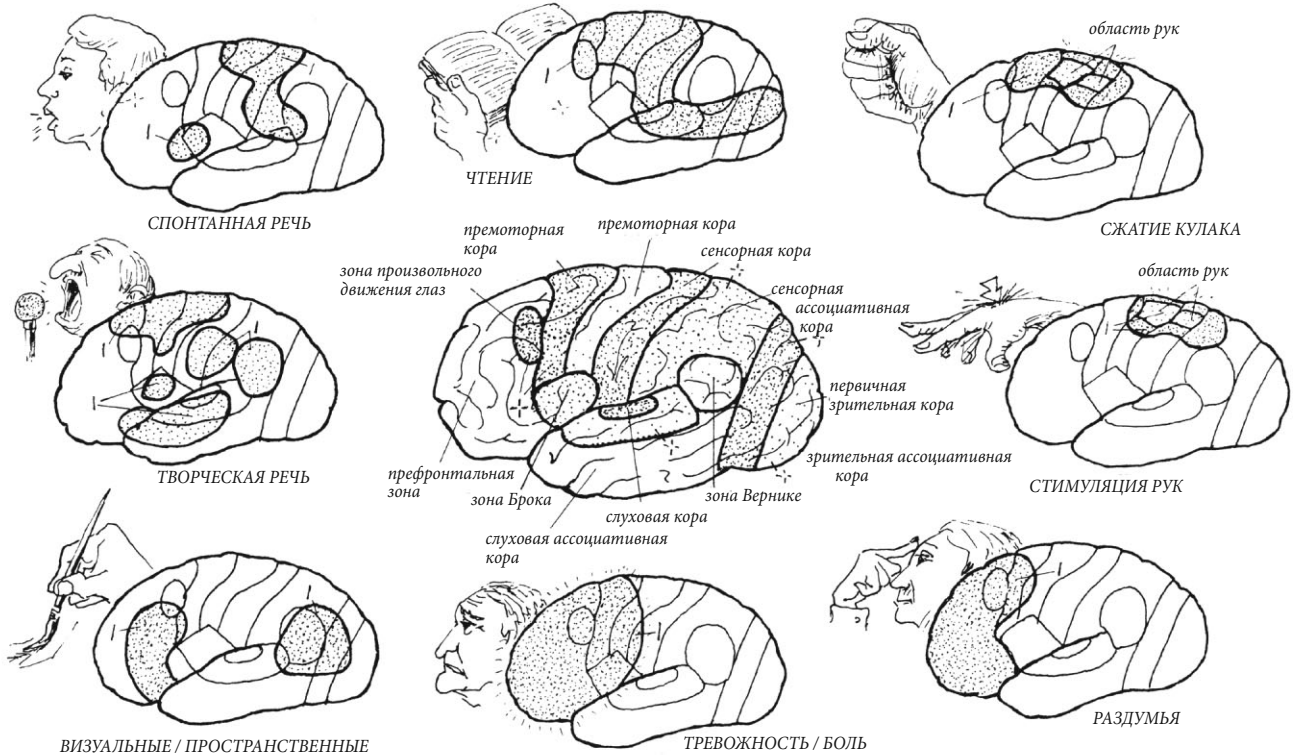
Взрослый мозг почти совершенно не может без глюкозы как топлива. Низкие уровни сахара в крови могут привести к умственному беспорядку, расстройствам движения и коме. Клетки головного мозга содержат многочисленные митохондрии и полагаются в большей степени на кислород, чтобы окислять глюкозу. Отсутствие кислорода в течение 10 секунд приводит к обмороку (потере высших функций головного мозга). Несколько минут гипоксии приводят к необратимому повреждению головного мозга, коме или смерти.

СКОРОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА ОЧЕНЬ ВЫСОКАЯ: ВЫСОКАЯ СРЕДНЯЯ НИЗКАЯ



Уровень метаболизма / кровотока не является единым всюду по мозговой ткани. Части, богатые нейронными процессами и синапсами (терминалы аксонов, дендриты, нейропилы), имеют высокие показатели, а нервные волокна имеют низкие показатели. Кора головного мозга и мозжечка (серое вещество) имеет высокие показатели, а подкорковое белое вещество имеет низкие показатели метаболизма. Некоторые подкорковые нервные центры (базальные ганглии, нижние бугры четверохолмия) имеют очень высокие показатели. Другие области, такие как гипоталамус и продолговатый мозг, имеют средние показатели. Белое вещество спинного мозга имеет самый низкий уровень метаболизма.

ИЗМЕНЕНИЯ КРОВотоКА И МЕТАБОЛИЗМА ГОЛОВНОГО МОЗГА



Различные отделы головного мозга изменяют свой кровоток и нейронную активность в различных физиологических состояниях. Когда человек сжимает правую руку, ток крови в премоторной коре и области руки двигательной коры головного мозга в левом полушарии увеличен. Подобные увеличения происходят в чувствительной зоне коры головного мозга. Во время отдыха и рассматривания предметов активность выше в областях лобной доли, чем в задних областях коры головного мозга. Во время концентрации внимания, беспокойства и переживания

боли, активность лобной доли заметно увеличена, указывая на важность лобных областей в этих психических состояниях. Во время спокойного чтения зрительные ассоциативные области и область для произвольных движений глаз в премоторной коре показывают увеличенную активность. Интенсивный разговор, включающий выражение идей, увеличивает активность в слуховой двигательной области коры головного мозга и речевой двигательной области коры головного мозга, а также в полях Брока и Вернике.

и гормональная регуляция

Важность интегративной функции подразумевает понятия тела как "организма". Чтобы быть организованными, части тела должны быть отрегулированы так, чтобы работать синхронно друг с другом и в гармонии с внешней средой. Эта регуляция осуществляется нервной и *эндокринной системой*. Нервная система, путем отправки сигналов вдоль периферических нервов, функционирует очень быстро, корректируя работу внутренних органов в течение считанных секунд. Несмотря на то, что они быстрые, эти эффекты (например, изменения в кровяном давлении, дыхании и температуре) проигрывают из-за своей относительно короткой длительности.

Гормоны эндокринной системы оказывают медленные, но продолжительные эффекты. В отличие от нервной системы, гормоны эндокринной системы, секретированные в кровь, действуют медленно, их эффекты наступают через несколько минут, часов и даже дней; однако эти явления длятся дольше, чем произведенные нервами. Гормоны являются химическими веществами, секретлируемыми в небольших количествах в кровотоке клетками *эндокринных желез*. Перемещаясь посредством кровообращения, гормоны связываются со специфическими рецепторами, выборочно присутствующими в клетках их целевых органов, оказывая желаемые эффекты на рост, метаболизм или функцию этих органов.

Нейрогормональная регуляция. Нервная и эндокринная системы способны к регуляции активности друг друга, а также к совместному действию, чтобы вызвать желаемые изменения в функциях организма. Преимущество этой *нейроэндокринной системы* гормональной коммуникации состоит в том, что она разрешает посредничество эффектов и влияния систем мозга на эндокринную систему. Различные типы нейроэндокринной коммуникации в общих чертах описаны ниже.

Эндокринные железы. *Эндокринные железы* – скопления эндокринных (железистых) клеток со специфическими гормональными секреторными функциями. Среди крупнейших эндокринных желез: *эпифиз или шишковидная железа* (мелатонин), *передняя доля гипофиза* (гормон роста, тропины), *задняя доля гипофиза* (АДГ, окситоцин), *щитовидная железа* (тироксин, трийодтиронин), *паращитовидные железы* (паратгормон), *кора надпочечников* (кортикостероиды), *мозговое вещество надпочечников* (катехоламины), *островки поджелудочной железы* (инсулин и глюкагон), а также *яички* (мужские стероиды, ингибин) и *яичники* (женские стероиды, ингибин). Об этих железах внутренней секреции и их гормонах детально рассказано на последующих разворотах.

Органы, которые можно назвать эндокринными лишь частично. Другая категория клеток с эндокринными функциями составлена из находящихся рассеянно индивидуально или в маленьких скоплениях в пределах органов с отчетливо не эндокринными, а другими функциями. Этими органами являются: *почки* (ренин, эритропоэтин, кальцитриол), *печень* (соматомедин), *тимус* (тимозин), *гипоталамус* (гипоталамические гормоны), *сердце* (предсердный натрийуретический пептид), *желудок* (гастрин) и *двенадцатиперстная кишка* (секретин, ХЦК, ГИП). Яички и яичники можно также рассматривать в этой категории, потому что они производят не столько гормоны, сколько мужские и женские гаметы. Наличие и местоположение эндокринных клеток в пределах органа, не являющегося эндокринной железой, часто диктует некоторые специальные функциональные взаимоотношения между этим органом и эндокринными клетками, которые он содержит. Например, почки реагируют на уменьшение кровяного давления и секретируют ренин, чтобы компенсировать этот дефицит.

ТИПЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОММУНИКАЦИИ

Железы эндокринно-целевого взаимодействия являются самым простым типом гормональной коммуникации. Гормоны первоначально задуваны

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА
И ФОРМЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ СВЯЗИ

как вещества, секретирующиеся эндокринной железой (клеткой) в кровь, чтобы достичь целевого органа, стремясь отрегулировать или изменить активность этого органа. Эта форма исключительно гормональной коммуникации применима и ко многим эндокринным железам, а также к их гормонам – например, островки Лангерганса (инсулин и глюкагон). Гормональная коммуникация может также происходить между двумя эндокринными железами. Например, передняя доля гипофиза секретирует несколько тропинов (трофических гормонов), стимулирующих другие эндокринные железы (*целевые железы*), чтобы те секретировали собственные гормоны (гормоны целевых желез).

Несколько типов нейроэндокринной коммуникации обеспечивают влияние мозга на функции организма:

Прямой нейросекреторный контроль. В самом простом случае аксоны определенных нейронов в гипоталамусе головного мозга проникают в заднюю долю гипофиза, секретировав гормоны (например, АДГ) непосредственно в кровь, чтобы достичь своих целей (например, почек). В более сложном случае гипоталамические нейроны секретируют регулирующие гормоны в специальную *портальную сосудистую систему*, соединяющую гипоталамус с передней долей гипофиза, чтобы управлять секрецией некоторых гормонов передней доли гипофиза (например, гормона роста и пролактина) в кровоток. Гормоны передней доли гипофиза тогда достигают своего целевого органа (органов) (например, адипоцитов и млечных желез).

Тип коммуникации головной мозг – передняя доля гипофиза – железа-мишень. В более усложненном подтипе нейрогуморальной связи гормоны передней доли гипофиза (например, АКТГ) секретируются в ответ на гипоталамический гормон (например, КРГ), непосредственно поступающий в кровь, чтобы действовать как стимулирующий гормон (тропин) на некоторую иную эндокринную железу (например, на кору надпочечников). Последняя тогда секретирует свой собственный целевой гормон (например, кортизол), чтобы достичь, через кровь, финального желаемого целевого органа (например, печени).

Вегетативная нервная система контролирует эндокринные железы. Другим типом нейрогуморальной связи является секреция гормона эндокринной железой непосредственно в ответ на сигналы нерва от *вегетативных нервных волокон*. Например, секреция гормонов мозгового вещества надпочечника и эпифиза подвергается регуляции сигналами от симпатической нервной системы.

ПАРА- И АУТОКРИННАЯ ГУМОРАЛЬНАЯ КОММУНИКАЦИЯ

Последним из главнейших типов гуморальной коммуникации, обнаруженной в течение последних десятилетий, является местная, или "тканевая" гуморальная коммуникация. При этом типе определение гуморального фактора (не гормона) расширено, чтобы относиться к веществам, секретлируемым специальными паракринными клетками непосредственно во внеклеточное пространство определенной ткани. Эти вещества распространяются на короткие расстояния в пределах межклеточного пространства одной ткани, чтобы действовать на соседние клетки (*паракринный эффект*) или на сами выделяющие клетки (*аутокринный эффект*). Кровь не участвует в транспорте этого типа местных гормонов, если сами паракринные клетки не являются клетками крови. Паракринная гуморальная коммуникация обнаружена для многих тканей. Простагландины, которые, как известно, вовлечены во многие местные регулирующие функции, являются самыми известными примерами паракринных гуморальных факторов, нередко называемых тканевыми гормонами (гистогормонами). Многие факторы роста проявляют свои эффекты на клетки-мишени аутокринным или паракринным образом.

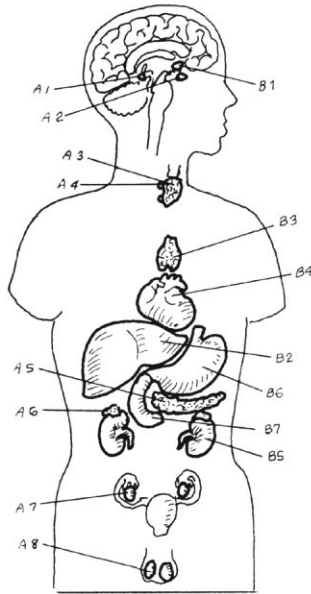
ЗАДАНИЯ: Используйте красный и темные цвета – для Н и J .

1. Окрасьте верхний блок, начиная с эндокринных желез слева, которые все будут одного цвета (А). Сделайте то же для колонки органов справа (В).
2. Раскрасьте нижний блок, заполняя части связи строго друг за другом.

ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ А

- ЭПИФИЗ¹
- ГИПОФИЗ²
- ЩИТОВИДНАЯ³
- ПАРАЩИТОВИДНАЯ⁴
- ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ⁵
- НАДПОЧЕЧНИКИ⁶
- ЯИЧНИК⁷
- ЯИЧКО⁸

Эндокринные железы секретируют гормоны в кровь. Классические эндокринные железы в основном с эндокринными функциями: эпифиз, гипофиз и щитовидная железа, парашитовидные железы, надпочечники, островки Лангерганса, а также яички и яичники. Яички и яичники формируют половые клетки так же, как и половые гормоны.



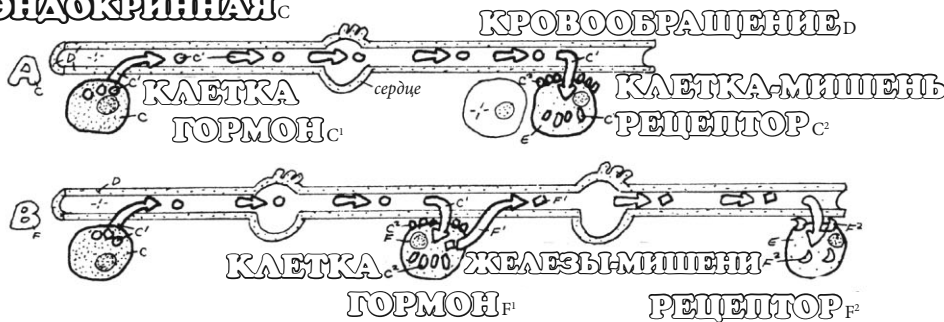
ОРГАНЫ, ЧЬИ ФУНКЦИИ МОЖНО ТОЛЬКО ОТЧАСТИ НАЗВАТЬ ЭНДОКРИННЫМИ В

- ГИПОТАЛАМУС¹
- ПЕЧЕНЬ²
- ТИМУС³
- СЕРДЦЕ⁴
- ПОЧКА⁵
- ЖЕЛУДОК⁶
- ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНАЯ КИШКА⁷

Некоторые органы содержат отдельные клетки или скопления эндокринных клеток, выделяющих гормоны. Эти гормоны часто связаны с функциями органов. Среди них гипоталамус, печень, тимус, сердце, почки, желудок и двенадцатиперстная кишка. Яички и яичники могут также быть включены в этот список.

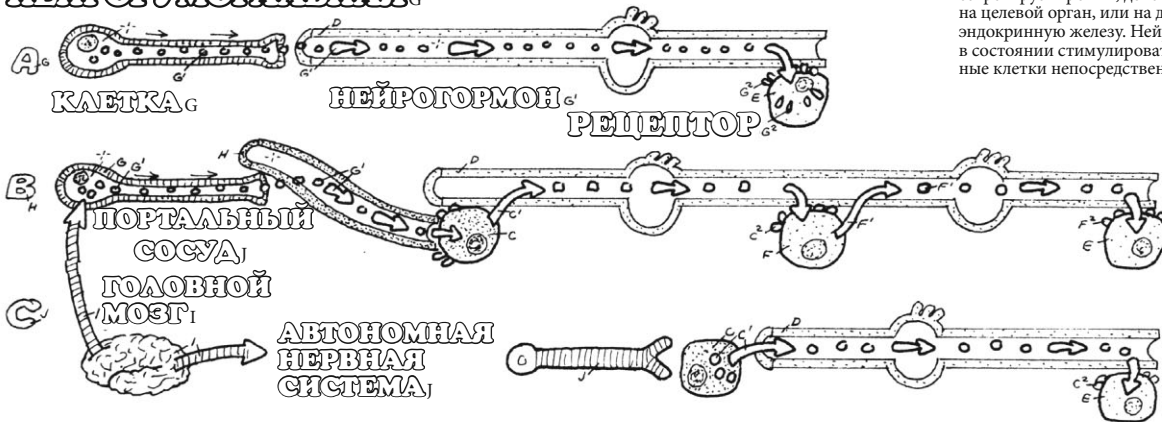
ФОРМЫ ГУМОРАЛЬНОЙ СВЯЗИ

1. ЭНДОКРИННАЯ С



Гормоны секретируются в кровь, чтобы регулировать функцию отдаленной клетки (органа) – мишени. В самой простой форме гормональной коммуникации гормон от эндокринной клетки транспортируется кровью в клетку-мишень (содержащую рецепторы для этого гормона). В более сложном случае гормональная коммуникация происходит между двумя эндокринными железами, одна служит целью другой. Еще более сложные формы подразумевают взаимодействие между мозговыми и эндокринными железами. Таким образом, нейрон может секретировать гормон непосредственно в кровь. Или нейрон секретировать гормон, чтобы достичь гипофиза через поральное кровообращение. Клетка гипофиза тогда секретировать тропин, действующий или на целевой орган, или на другую целевую эндокринную железу. Нейроны также в состоянии стимулировать эндокринные клетки непосредственно.

2. НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ С



3. ПАРАКРИННАЯ А (ДЕЙСТВУЕТ ТОЛЬКО НА МЕСТНОМ УРОВНЕ) К



В местной гормональной коммуникации паракринные клетки секретируют местные (или тканевые) гормоны во внеклеточную жидкость, чтобы достичь соседних клеток-мишеней диффузно, полностью обходя кровь.

АУТОКРИННАЯ Г



и гормональная регуляция

В организме имеется множество гормонов, проявляющих большое разнообразие эффектов, включая рост, метаболические процессы и регуляцию функций. Эти разнообразные гормоны могут быть разделены на две главных группы, *быстрого* и *медленного действия*, каждый тип – с различными клеточными механизмами. Отдельные представители каждой из этих групп могут демонстрировать незначительное отклонение от общей схемы клеточных механизмов.

МЕДЛЕННО ДЕЙСТВУЮЩИЕ ГОРМОНЫ ВОЗДЕЙСТВУЮТ ЧЕРЕЗ ЯДЕРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И БЕЛКОВЫЙ СИНТЕЗ

Медленно действующие гормоны: *стероидные гормоны коры надпочечников и гонад (яичек и яичников)*, а также *амины* – гормоны *щитовидной железы*, а также гормоны, получаемые из витамина D₃ (*кальцитриол*). Их действия связаны с ядерными рецепторами и синтезом новых белков. Действия этих гормонов, хотя и глубокие, медленно проявляются – в течение часов и даже дней – зато длительны.

Гормон-связывающие белки плазмы. Менее 10% высвобождаемых стероидов или гормонов щитовидной железы циркулируют в "свободном" виде; остальные связаны с определенными *связывающими белками плазмы*, образующимися в печени и действующими как физиологические регуляторы уровня "свободных" гормонов и предотвращающими их потерю в почках во время фильтрации.

Преобразование гормона в активную форму. В некоторых тканях гормон сначала преобразуется в более активную форму. Тироксин (4), главный гормон щитовидной железы в плазме, сначала преобразуется в клетке-мишени в трийодтиронин (3), который является клеточно активной формой гормона. Некоторые стероидные гормоны претерпевают подобные изменения. Тестостерон, гормон яичек, может быть преобразован в дигидротестостерон или даже в эстроген.

Связывание с ядерными рецепторами. В клетке-мишени стероиды или гормоны щитовидной железы перемещаются к ядру клетки, где каждый связывается с *определенным ядерным рецептором*. Эти белки-рецепторы имеют связывающий участок для гормона и ДНК-связывающую область для взаимодействия с ядерной ДНК (генами). Связывание гормона вызывает конформационные изменения, открывая ДНК-связывающую область.

Инициация транскрипции и синтеза белка. Каждый рецептор связывается с определенной частью ДНК (определенным геном), вызывая процесс транскрипции, приводя к синтезу определенной молекулы иРНК, перемещающейся в цитоплазму. Там его код будет переведен на синтез *определенного белка*, выполняющего направленную функцию гормона в клетке.

Специфические белки реализуют функцию гормона. Гормональная стимуляция может создавать фермент, рецептор или некоторый иной функциональный белок. Его структура и функция зависят от типа гормона и затрагиваемой ткани-мишени. Действия этих разнообразных и функционально различных генных продуктов (белков) в клетке ответственны за физиологические эффекты, связанные с различными гормонами-стероидами и гормонами щитовидной железы в их определенной ткани-мишени.

БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЕ ГОРМОНЫ ДЕЙСТВУЮТ ЧЕРЕЗ МЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, БЕЛКИ И ВТОРИЧНЫХ ПОСРЕДНИКОВ

В составе группы быстродействующих гормонов *пептидные* гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной железы и пищеварительных органов, а также *катехоламины* мозгового вещества надпочечников. Эти гормоны связываются с *рецепторами плазматической мембраны*, изменяя уровень *внутриклеточных вторичных посредников*, активирующих клеточные ферменты, приводящие к определенному гормональному эффекту в течение секунд или максимум минут. Их эффекты, однако, непродолжительны.

КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГОРМОНАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ

Мембранные рецепторы. Катехоламины связываются с серпентиновым типом "*мембранных рецепторов*" в своих клетках-мишенях. Каждый гормон имеет свой специфический рецептор. Эти рецепторы имеют места связывания для гормона и для взаимодействия с другими мембранными компонентами.

Гормональные рецепторы взаимодействуют с G-белками. Связывание гормона с мембранными рецепторами активирует другой класс регулирующих мембранных белков под названием *G-белки*. Эти разнообразные регулирующие белки принимают участие в интеграции белков-рецепторов с другими *белками исполнительного элемента* в мембране, приводя к *активации или торможению* белков исполнительного элемента. Определено множество типов G-белков. Многие гормоны, медиаторы и другие межклеточные первичные посредники (химические сигнальные молекулы) реализуют свои эффекты посредством G-белков.

G-белки взаимодействуют с мембранными ферментами и высвобождают вторичные посредники. Активация G-белков приводит к активации исполнительных элементов мембраны, таких как ферменты (*аденилатциклаза*), ионные каналы (*кальциевые каналы*) или другие мембранные рецепторы. Взаимодействие G-белка с ферментным исполнительным элементом приводит к формированию и высвобождению *вторичных посредников*. Вторичные посредники действуют как внутриклеточные химические сигналы, инициирующие клеточные эффекты гормонов. Известно несколько вторичных посредников, включая *циклический АТФ, циклический ГМФ, кальций и инозитолтрифосфат (IP₃)* (развороты 12–14).

Роль циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) как внутриклеточного посредника. Посредством G-белков связывание катехоламинов и пептидных гормонов, таких как глюкагон и гонадотропина с рецептором, приводит к активации мембранного фермента *аденилатциклазы*, преобразующей АТФ в циклический АМФ. Циклический АМФ связывается с *протеинкиназой А*, в свою очередь активирующей неактивные ферменты путем их *фосфорилирования*. Фосфорилированные белки затем инициируют физиологические эффекты, связанные с действиями этих гормонов. Например, и глюкагон, гормон поджелудочной железы, и адреналин мозгового вещества надпочечников используют этот механизм, чтобы увеличить высвобождение глюкозы печенью. Одним из преимуществ такого каскадного механизма является усиление сигналов и эффектов. Таким образом, единственная молекула гормона может сформировать тысячи молекул циклического АМФ, в свою очередь, производящие миллионы фосфорилированных ферментов, а те, в свою очередь, образующих миллиарды молекул глюкозы в течение нескольких секунд.

Роль ионов кальция как внутриклеточных посредников. В некоторых клетках-мишенях гормонально-рецепторно-белковый комплекс активирует кальциевые каналы, увеличивая поток внешних ионов кальция в клетку. Кальций может также высвобождаться из внутриклеточных депо. Кальций связывается и активирует регулирующий белок, названный *кальмомодулином*. Активированный кальмомодулин, в свою очередь, активирует протеинкиназы, катализирующие фосфорилирование некоторых неактивных белков в их активные формы. Как в случае с цАМФ, эти эффекты также приводят к усилению специфического гормонального сигнала.

Некоторые быстродействующие пептидные гормоны (например, инсулин и гормон роста) действуют через мембранные ферменты-рецепторы. Некоторые пептидные гормоны, такие как инсулин, также связываются с мембранными рецепторами, но их действие *не* включает G-белки и вторичные посредники. Вместо этого, рецептор имеет внутриклеточную область, которая может функционировать как фермент (тирозинкиназа); связывание с гормоном активирует этот фермент рецептора, приводящий ко множеству сигнальных каскадов, не включающих стандартные вторичные посредники. Гормон роста действует аналогичным образом.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для А; тогда как С, I и J – темные.

1. Начните с верхней иллюстрации кровообращения (А).
2. Раскрасьте стероидные гормоны (С), которые образуют связи гормонов с белками (А¹) в верхнем правом углу. Перей-

дите к серовой пронумерованной последовательности 1–12 по стероидным гормонам. В верхнем левом углу сделайте то же самое для шагов 1–4 по гормонам щитовидной железы (I).

3. Раскрасьте нижние последовательности для (J) и (I¹).



СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:

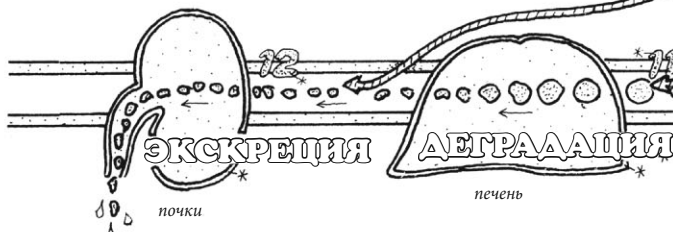
СТЕРОИДНЫЙ ЯДЕРНЫЙ РЕЦЕПТОР
ЯДРО КЛЕТКИ

ДНК: ИНФОРМАЦИОННАЯ РНК
ШЕРОХОВАТАЯ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ СЕТЬ
АМИНОКИСЛОТЫ БЕЛОК
ДЕЙСТВИЕ БЕЛКА ВРЕМЯ РЕАКЦИИ

Стероидные гормоны (1) и гормоны щитовидной железы (1) связываются с соответствующими белками в плазме. Стероиды входят в клетки-мишени (2); некоторые преобразуются в другие стероиды (3). Внутриклеточный стероид (4) входит в ядро и связывается с ядерными рецепторами, изменяя их структуру; это приводит к транскрипции ДНК (5). Результирующая иРНК (6) идет в цитоплазму, чтобы инициировать синтез определенного белка на эндоплазматической сети и в рибосомах (7). Этот белок (8) затем экспрессируется физиологическим действием гормона (9). После проявления своих действий (10) стероиды дезактивируются в печени (11) и экскретируются почками (12).

ЯДЕРНЫЙ РЕЦЕПТОР ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:

В клетке-мишени тироксин (1) преобразуется в триодотронин Т3 (2). Т3 входит в ядро и связывается со специальным ядерным белком рецептора (3); этот комплекс взаимодействует с ДНК, инициируя синтез иРНК (6) и определенного белка (7-9), как показано выше. Т3 дезактивируется частично в тканях (4), а частично в печени (11) и экскретируется почками (12).



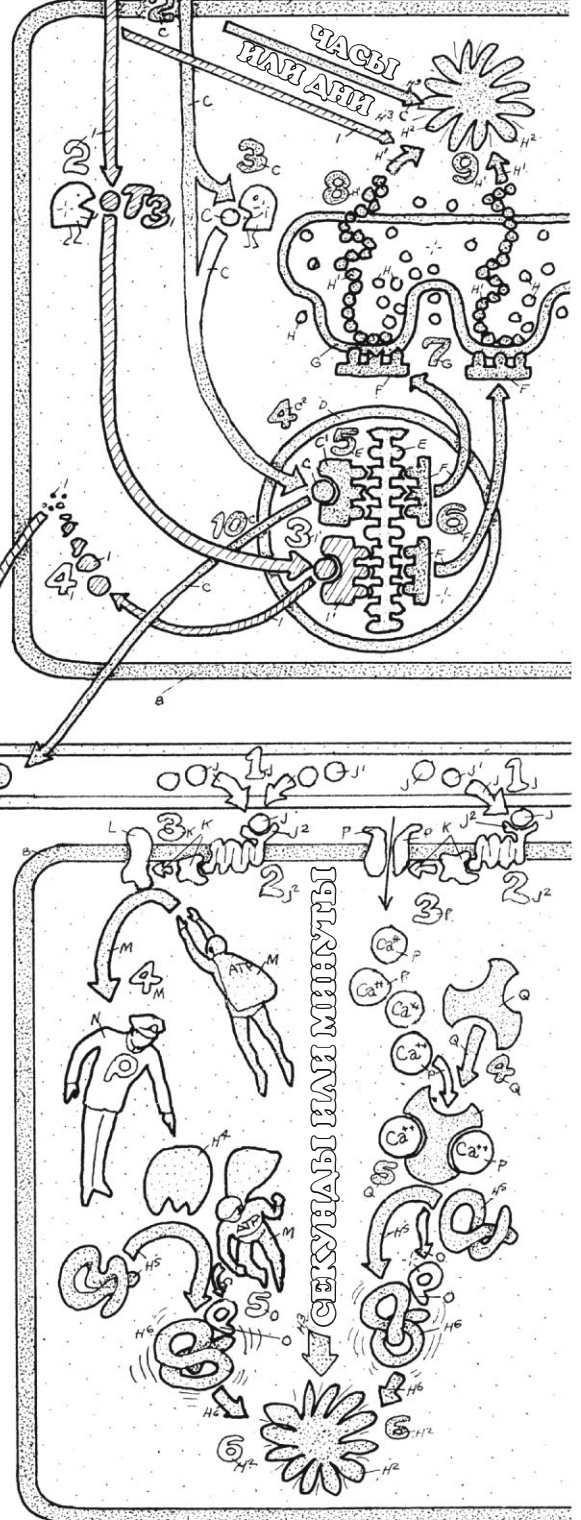
ПЕПТИДЫ И КАТЕХОЛАМИНЫ: МЕМБРАННЫЙ РЕЦЕПТОР ГОРМОНА:

С БЕЛОК
АДЕНИЛАТЦИКЛАЗА
АТФ_М → ЦИКЛИЧЕСКИЙ АМФ_Н ФОСФАТ.
ПРОТЕИНКИНАЗА_Н
НЕАКТИВНЫЙ_Н АКТИВНЫЙ БЕЛОК_Н

Пептидные гормоны (1) и катехоламины (1) связываются со специальными мембранно-связанными белками рецептора гормона (2) на клетках-мишенях. Этот комплекс взаимодействует с регулируемыми G-белками, соединяющими рецептор со смежными мембранными исполнительными элементами, такими как фермент аденилатциклаза (3), которая использует АТФ, чтобы сформировать циклический АМФ (вторичный посредник) в клетке (4). Циклический АМФ активирует протеинкиназу, в свою очередь активирующую ферменты (5) фосфорилированием АТФ. Активированные ферменты опосредуют различные физиологические действия (6) гормонов.

Ca⁺⁺, КАНАЛ КАЛЬМОДУЛИН.

В некоторых клетках пептидные (1) и катехоламинные (1) гормоны связываются с мембранными рецепторами (2), которые взаимодействуют с G-белками, приводя к открытию кальциевых каналов и увеличению внутриклеточного уровня Ca⁺⁺ (3) (вторичный посредник). Ионы кальция связываются с кальмомодулином (4), внутриклеточным регулирующим белком. Комплекс (5) вызывает фосфорилирование определенных ферментов, чтобы опосредовать гормональное действие (6).



и гормональная регуляция

Гормоны влияют на многие клеточные и метаболические функции. Чтобы реализовать свои эффекты адекватно, гормоны должны быть оптимально секретированы и точно отрегулированы. Многие соматические болезни вызваны патологической гормональной секрецией. Регуляция является основной для всех эндокринных функций и гормональных воздействий.

САМОРЕГУЛЯЦИЯ И ОПОСРЕДОВАННЫЙ ГОЛОВНЫМ МОЗГОМ КОНТРОЛЬ – ДВА ГЛАВНЫХ МЕХАНИЗМА ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Чтобы отрегулировать гормоны в пределах физиологических функций или в ответ на физиологические требования, эндокринная система использует два типа контрольных механизмов. В одном типе гормонами управляет *саморегулирующая система*, где гормональный уровень крови и физиологический параметр, отрегулированный им, взаимодействуют автоматически, чтобы поддержать гормональную секрецию в рамках *установленных пределов*. Второй тип гормонального контроля использует влияние нервной системы на эндокринную систему, чтобы отменить саморегулирующую операцию, инициировать новые гормональные ответы и (или) установить новые условия гормональной секреции.

Системы обратной связи обеспечивают саморегуляцию уровня гормонов. Функционирование физических и биологических систем включает *входную и выходную информацию*. В саморегулирующейся системе выходные данные осуществляют контроль над входными (*регуляция с обратной связью*). Когда отношение между входом и выходом является обратным, так, чтобы увеличение выхода приводило к уменьшению входа, и наоборот, регуляция идет с *отрицательной обратной связью*. Когда отношение является прямым – т.е. увеличение выхода приводит к дальнейшему увеличению входа – операция считается с *положительной обратной связью*.

Отрицательные обратные связи поддерживают равновесие. Регуляция с отрицательной обратной связью вызывает *стабильность и равновесие*, стремясь поддерживать систему на *желаемом заданном уровне*. Все физиологические гомеостатические механизмы, включая многочисленные эндокринные железы и их гормоны, оперируют отрицательной обратной связью. Регуляция положительной обратной связью имеет тенденцию создавать *неравновесное состояние и замкнутый круг*, приводя к патологическим гормональным состояниям и болезням. Нормальные события иногда зависят от положительной обратной связи между гормонами и их гипоталамическими регулирующими механизмами. Примерами являются овуляция и роды (развороты 155; 158).

Простые отрицательные обратные связи регулируют многие гормоны и их эффекты. Регуляция гормональной секреции в организме осуществляется на разных уровнях сложности. Простая *гормональная регуляция* касается только одной *эндокринной железы*. Здесь секрецией гормона эндокринной железой управляет непосредственно отрицательная обратная связь, концентрация в плазме *физиологической переменной или параметра*, который регулирует гормон. Эндокринная клетка обычно имеет рецептор или подобный механизм, чтобы обнаружить уровень этого параметра в крови.

Например, снижение *уровня ионов кальция* (Ca^{++}) в плазме вызывает увеличение *паратгормона паращитовидной железы*, действующего на *кости*, чтобы те высвобождали кальций. Повышение уровня кальция в плазме ингибирует дальнейшее высвобождение паратгормона (разворот 120). Эта отрицательная обратная связь поддерживает оптимальный уровень кальция в плазме. Другим примером является регуляция уровня сахара в крови *инсулином* и *глюкагоном островков Лангерганса* (разворот 123). Эти простые типы гормональной регуляции и их автоматических

МЕХАНИЗМЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

механизмов отрицательной обратной связи направлены на поддержание *гомеостаза* и равновесия для физиологически важных переменных (например, глюкозы в крови и Ca^{++} в плазме) во внутренней среде.

В систему сложной гормональной регуляции входят *передняя доля гипофиза и его железы-мишени*. В сложной гормональной регуляции активностью одной эндокринной железы управляют гормоны другой железы. Известными примерами является контроль щитовидной железы, коры надпочечников и гонад – *со стороны гипофиза*. Удаление гипофиза приводит к атрофии прочих желез и уменьшению уровня их гормонов. Инъекция гипофизарных экстрактов заставляет секреторную функцию атрофированных желез возобновиться. Эти гипофизарные эффекты передаются специальными *гормонами-тропинами*, стимулирующими *железы-мишени*, чтобы те могли выработать и (или) секретировать свои собственные гормоны и проявить отрицательную обратную связь на гипофиз, чтобы тот ингибировал секрецию их соответствующих гормонов-тропинов. Поэтому гипофиз когда-то рассматривали как главную эндокринную железу, дирижирующую действиями нескольких целевых желез, гормоны которых влияют на такое множество функций тела. Позже было выявлено, что сам гипофиз зависит от головного мозга.

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ОСЬ ОПОСРЕДУЕТ МОЗГОВОЙ КОНТРОЛЬ НЕКОТОРЫХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ И ИХ ГОРМОНОВ

В сложной нейрогормональной регуляции участвует *передняя доля гипофиза и гипоталамус*. Взаимодействия между головным мозгом и эндокринной системой опосредованы *сложной нейрогормональной регуляцией*. Гипофиз связан с *гипоталамусом*, частью мозга, вовлеченной в регуляцию висцеральных, эмоциональных и половых функций. Специальная портальная сосудистая система соединяет гипоталамус с передней долей гипофиза. Кровь, текущая через эту портальную систему, переносит гормональные секреты нервных окончаний определенных гипоталамических нейросекреторных клеток непосредственно к клеткам передней доли гипофиза. Эти *гипоталамические гормоны* регулируют высвобождение гормонов передней доли гипофиза.

Такой нейрональный механизм опосредует контроль мозгом гипофиза и его целевых желез и реализует эффекты настроения, эмоций, стресса, ритмичной нейронной активности (например, суточных ритмов), и *окружающей среды* (например, света, звука, температуры и запахов) на эндокринную систему и гормоны. Гормоны целевых желез и гипофиза действуют через механизмы *длинной и короткой обратной связи*, чтобы опосредовать эффекты отрицательной и положительной обратной связи на гипоталамические нейросекреторные клетки, изменяя их нейрогормональную секрецию. Гипоталамические нейроны, как и клетки гипофиза, содержат рецепторы, которые могут обнаружить гормональные уровни крови.

Нейрогуморальный контроль осуществляется также через заднюю долю гипофиза, пучки вегетативных нервных волокон и мозговое вещество надпочечников. Нервная система и головной мозг могут управлять гормональной секрецией также через *заднюю долю гипофиза*. Гипоталамус управляет содержанием воды в плазме крови, лактацией и родами путем высвобождения гормонов непосредственно в кровь через заднюю долю гипофиза. Гипоталамус также оказывает быстрое и прямое влияние на секрецию нескольких эндокринных желез путем изменения активности *симпатических и парасимпатических* нервов, иннервирующих эти железы. Особым случаем является мозговое вещество надпочечников, чья секреция катехоламинов регулируется симпатической нервной системой.

ЗАДАНИЯ: А, Е, F и G должны быть темными.

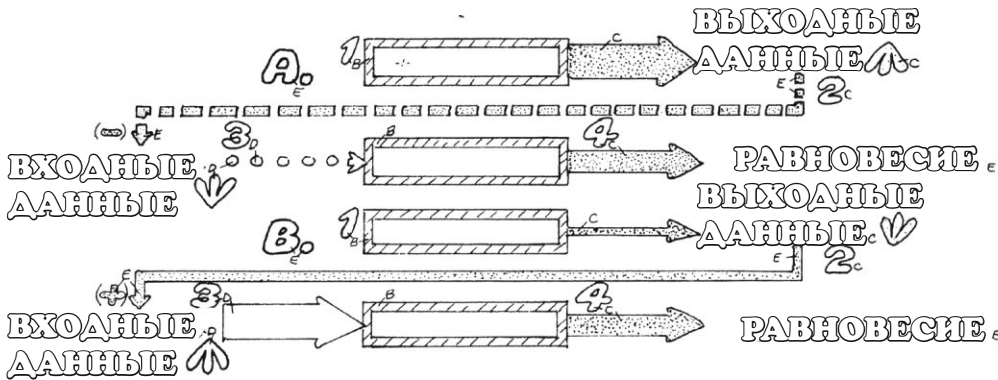
1. Работайте снизу вверх. Обратите внимание на размер исходящей стрелки, отражающей количество исходящей информации.
2. Раскройте каждый из трех уровней гормональной регуляции, работая уже сверху вниз.

РЕГУЛЯЦИЯ ЧЕРЕЗ ОБЩИЕ ОБРАТНЫЕ СВЯЗИ А



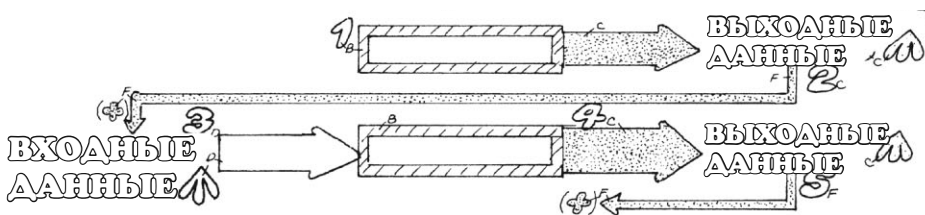
Регуляция гормональной секреции часто на основе регуляции с обратной связью – когда выходная информация управляет входной. Регуляция с обратной связью позволяет эндокринным системам обладать автоматической саморегуляцией.

ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ ⇒ РАВНОВЕСИЕ ⇒ (ГОМЕОСТАЗ) Б



Отрицательная обратная связь – когда входной уровень обратно пропорционально связан с уровнем произведенного вещества. Таким образом в А увеличение производство (2) из системы (1) проявляет эффект отрицательной обратной связи, уменьшая ввод (3). Это уменьшает выходную информацию (4) до уровня равновесия. В В уменьшение выходной информации (2) стимулирует увеличение входной информации (3), приводя к увеличению выходной (4), компенсируя начальное выходное уменьшение и приводя к равновесию.

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ОБРАТНЫЕ СВЯЗИ ⇒ ДИСБАЛАНС В ⇒ (ЗАМКНУТЫЙ КРУГ) ГГ (АКТИВАЦИЯ) Г



(ЗАМКНУТЫЙ КРУГ) ГГ
(АКТИВАЦИЯ) Г

Регуляция положительной обратной связью – когда производство (2) системы (1) стимулирует дальнейшее увеличение ввода (3), приводя к еще большему увеличению вывода (4), и вперед... (5). Этот тип регуляции может привести к неравновесному состоянию и замкнутому кругу. Некоторые нормальные гормональные выбросы, однако, активируются эффектами положительной обратной связи.

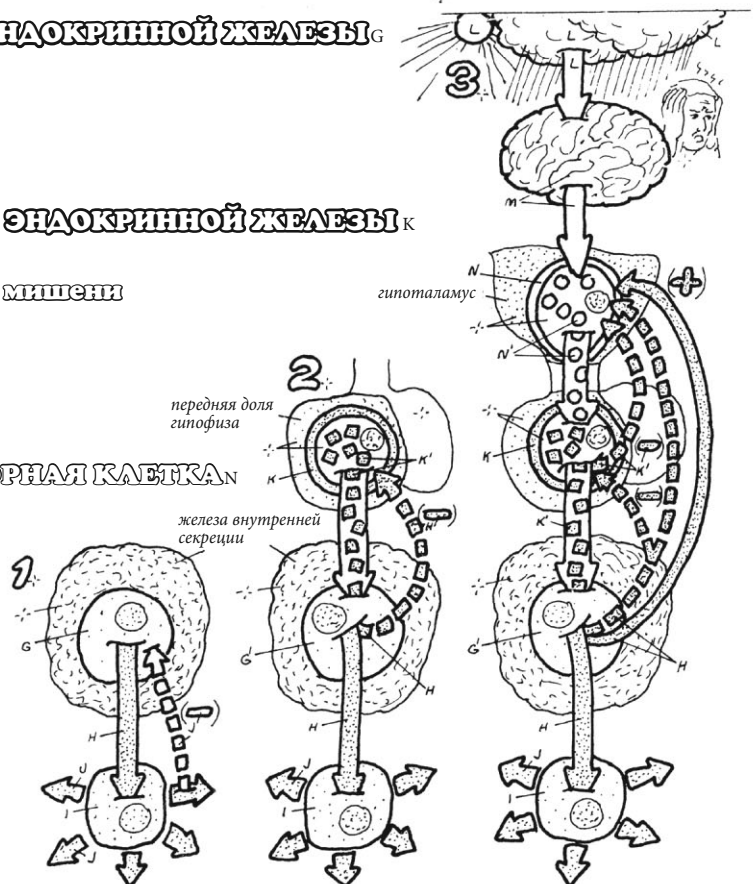
УРОВНИ ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

1 КЛЕТКА ПРОСТАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ЭНДОКРИННОЙ ЖЕЛЕЗЫ Г
ГОРМОН Н
КЛЕТКА ОРГАНА-МИШЕНИ;
ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНА

2 КЛЕТКА СЛОЖНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ЭНДОКРИННОЙ ЖЕЛЕЗЫ К
ТРОПНЫЙ ГОРМОН К¹
КЛЕТКА ЭНДОКРИННОЙ ЖЕЛЕЗЫ Г • мишени

3 СЛОЖНАЯ НЕЙРОГОРМОНАЛЬНАЯ ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА Г
ГОЛОВНОЙ МОЗГ М
ГИПОТАЛАМУС Г, НЕЙРОСЕКРЕТОРНАЯ КЛЕТКА Н
ГОРМОН ГИПОТАЛАМУСА Н¹

Простая гормональная регуляция (1) включает единственную эндокринную железу и оперирует отрицательной обратной связью. Гормон секретируется эндокринной клеткой, вызывая высвобождение крови. Гормон обнаруживается эндокринной клеткой, приводя к изменению в уровне гормональной секреции. Сложная гормональная регуляция (2) затрагивает переднюю долю гипофиза и одну из ее целевых желез. Тропный гормон гипофиза стимулирует секрецию гормона целевой железы. Гормон целевой железы проявляет эффект отрицательной обратной связи на гипофиз, чтобы уменьшить секрецию тропина. Сложная нейрогормональная регуляция (3) включает контроль головным мозгом гипофиза. Нейрогормоны гипоталамуса регулируют тропины гипофиза. Тропины регулируют целевые железы. Эффекты обратной связи гормонов этих целевых желез регулируют гипофиз и гипоталамус, таким образом, управляя уровнями тропинов и нейрогормонов. Таким образом, факторы внешней среды и мозговая активность осуществляют контроль над эндокринной системой, а гормональные выделения осуществляют контроль над нервной системой.



Гипофиз (питуитарная железа), расположенный под гипоталамусом в головном мозге, жизненно важен для организма. Некоторые гипофизарные гормоны – например, пролактин и вазопрессин – оказывают прямые влияния на органы – млечные железы и почки соответственно. Другие гипофизарные гормоны регулируют активность нескольких целевых эндокринных желез (щитовидной железы, надпочечников, гонад). Гипофиз управляется головным мозгом, который опосредует эффекты центральной нервной системы на гормональную активность, благодаря критически важному анатомическому положению гипофиза под головным мозгом.

ГИПОФИЗ И ЕГО ВЗАИМООТНОШЕНИЯ С ГИПОТАЛАМУСОМ

У гипофиза две функциональные доли (*передняя и задняя*), а также *промежуточная доля*. Гипофиз делится на *переднюю долю* (аденогипофиз), *заднюю долю* (нейрогипофиз) и *промежуточную долю*. У человека передняя и задняя доли являются функциональными и секреторными, а промежуточная доля или отсутствует, или является остаточной, состоящая буквально из нескольких клеток без известных функций. Гипофиз связан с гипоталамусом через *ножку гипофиза*. Гипоталамус критически важен в регуляции работы и передней, и задней долей гипофиза. Этот разворот посвящен структуре и функциям задней доли, а именно иллюстрации понятия "нейросекретция". Нейросекретция также важна для понимания функции передней доли (разворот 117) и является краеугольным камнем современной нейроэндокринологии.

Задняя доля гипофиза – на самом деле вырост гипоталамуса. Задняя доля гипофиза секретирует два гормона, *вазопрессин (АДГ)* и *окситоцин*. Задняя доля гипофиза не является истинной эндокринной железой, потому что не содержит истинных секреторных клеток. Железа является фактически выростом гипоталамуса и состоит в основном из нервных волокон и нервных окончаний нейронов двух гипоталамических ядер. Эти нейроны имеют тела в гипоталамусе и посылают свои аксоны через *гипоталамо-гипофизарный тракт* в заднюю долю гипофиза через гипофизарную ножку.

НЕЙРОСЕКРЕЦИЯ: НЕКОТОРЫЕ КЛЕТКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА СПЕЦИАЛИЗИРОВАНЫ ДЛЯ ВЫРАБОТКИ ГОРМОНОВ

Нейросекреторные клетки гипоталамуса выделяют гормоны в заднюю долю гипофиза. Гипоталамические ядра, связанные с задней долей гипофиза, названы *супраоптическими* и *паравентрикулярными*. Нейроны этих ядер являются типичными примерами *нейросекреторных клеток*. Тела нейросекреторных *нейронов* являются местом синтеза гормонов, предназначенных для гипофиза. В случае задней доли гипофиза окситоцин и АДГ, будучи пептидами, синтезируются как большие прогормоны. Эти прогормональные молекулы содержат истинный гормон и негормональную часть, названную *нейрофизином*, которая может принимать участие в гормональном транспорте. Прогормональные комплексы упакованы в специальные секреторные пузырьки (*тельца Херринга*), которые перемещаются по аксонам гипоталамо-гипофизарного тракта с помощью быстрого аксонального транспорта.

Гормоны задней доли гипофиза выделяются из терминалей нерва в кровь. Прежде чем достичь нервных окончаний в задней доле, от прогормона отделяется гормон и депонируется в *терминалях аксона*, чтобы высвободиться в кровеносные капилляры и достигнуть

тканей-мишеней. Нейросекреторные клетки поддерживают свою электрическую возбудимость и производят потенциалы действия. Стимулами для высвобождения гормонов являются нервные импульсы, прибывающие от тела нейрона в гипоталамус по мембране аксона к нервному окончанию. Нервный импульс вызывает ток ионов кальция в терминаль. Это приводит к слиянию секреторных пузырьков с пресинаптической мембраной, приводящей к высвобождению гормона в кровеносный капилляр.

АДГ И ОКСИТОЦИН – ГОРМОНЫ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

АДГ регулирует количество воды в плазме, а также объем крови и давление. Нейроны супраоптического ядра производят и секретируют преимущественно антидиуретический гормон (АДГ, также называемый вазопрессин). АДГ участвует, в основном, в регуляции воды в организме и секретируется каждый раз, когда количество воды в крови уменьшается, как при обезвоживании из-за чрезмерного потоотделения или осмотического диуреза (вызванного увеличением уровня глюкозы или кетоновых тел, а также потерей натрия с мочой), а также во время кровопотери.

Увеличенная осмолярность плазмы или уменьшенный объем крови стимулируют высвобождение АДГ. Сигналом для высвобождения АДГ является увеличение осмолярности плазмы, определяемой по увеличению концентрации ионов натрия в плазме. Повышение натрия ощущается определенными нейронами осморцепторами в гипоталамусе, в свою очередь стимулирующими супраоптические нейроны, чтобы те высвобождали АДГ из задней доли гипофиза. АДГ действует преимущественно на собирательные трубочки почки путем увеличения их проницаемости для воды благодаря увеличению числа водных каналов. Вода продвигается осмосом из почечных протоков в плазму, увеличивая обводненность плазмы и уменьшая ее осмолярность (разворот 66).

АДГ также может быть секретирован, когда, например, при кровопотере активированы механорецепторы (рецепторы объема крови) в сердце и прессорецепторы в сосудистой сети. После кровотечения АДГ вызывает вазоконстрикцию, приводя к увеличению кровяного давления (сосудосуживающее действие) (разворот 47).

Окситоцин функционирует преимущественно у женщин во время лактации и родов. Окситоцин секретируется преимущественно клетками паравентрикулярных ядер в ответ на стимуляцию механорецепторов в сосках груди и шейке матки. Как часть нейрогормональных рефлекторных дуг, чувствительные нервы передают сигналы от сенсорных рецепторов к гипоталамусу, приводя к секреции окситоцина из задней доли гипофиза. Во время родов окситоцин действует на миоэпителий матки, чтобы вызвать крупные сокращения, приводящие к изгнанию плода (окситоцин опосредует быстрые роды) (разворот 158). Во время лактации окситоцин действует на миоэпителий млечных желез, чтобы заставить их сократиться и позволить отток молока (разворот 159). Нет никаких известных функций у окситоцина для мужчин.

Аминокислотный состав окситоцина и АДГ. Как окситоцин, так и АДГ являются полипептидами, содержащими девять аминокислот. Их структуры идентичны за исключением замены в АДГ *фенилаланина* и *аргинина* на соответственно *тирозин* и *лейцин* в окситоцине.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для J, фиолетовый – для K и синий – для L.

1. Начните в верхнем правом углу и обратите внимание, что профиль головы слева остается полностью незакрашенным. Пройдите влево, к большой иллюстрации.
2. Раскрасьте диаграмму нейросекреторной клетки справа, обращая внимание на ее связь с телами клеток и с путями, на большой иллюстрации.
3. Раскрасьте две пептидные цепи внизу.

ГИПОТАЛАМУС^А

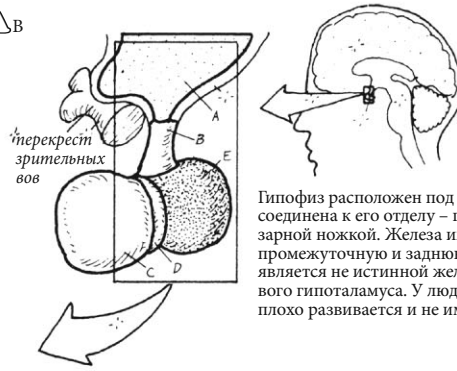
ГИПОФИЗАРНАЯ НОЖКА^В

ПИТУИТАРНАЯ ЖЕЛЕЗА (ГИПОФИЗ)

ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА^С

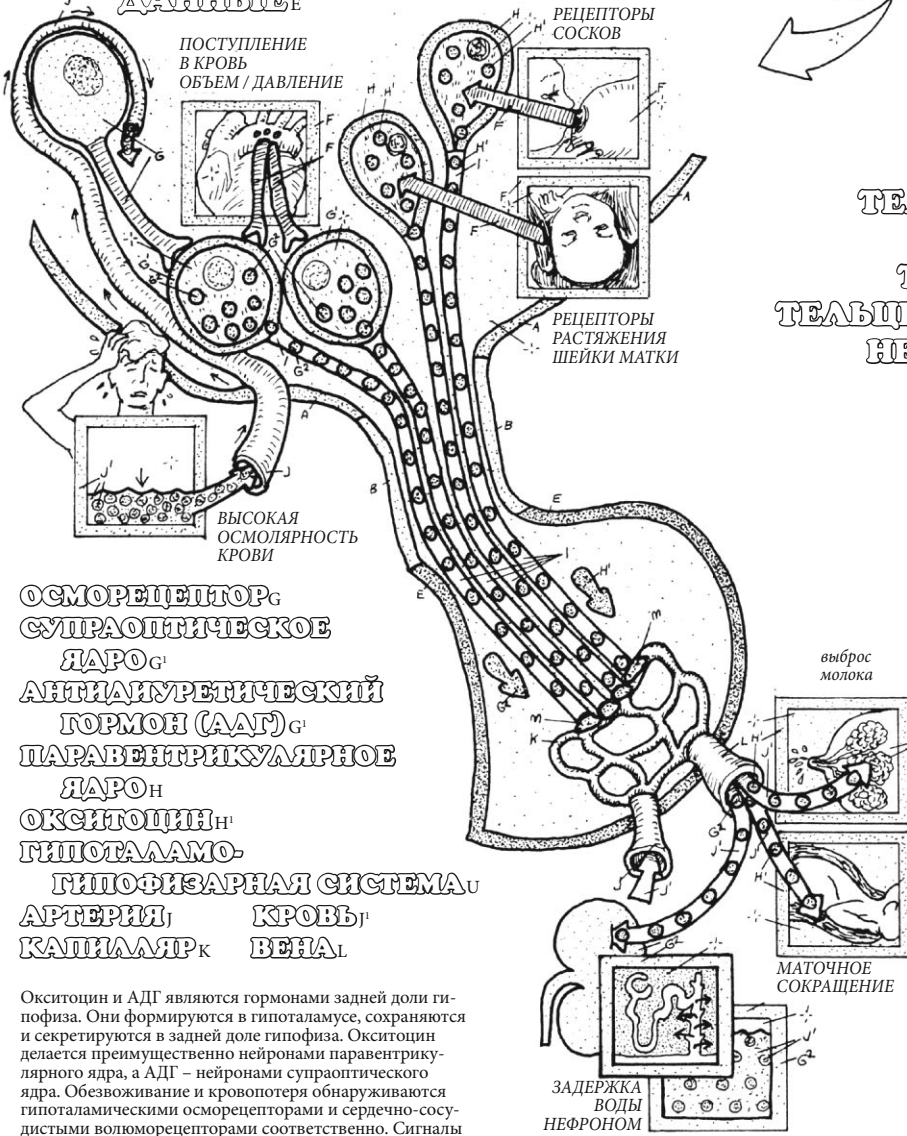
ПРОМЕЖУТОЧНАЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА^Д

ЗАДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА^Е



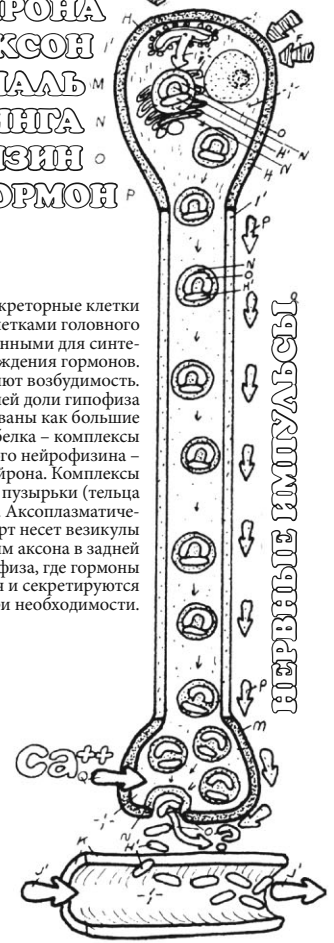
Гипофиз расположен под головным мозгом и присоединена к его отделу – гипоталамусу – гипофизарной ножкой. Железа имеет три доли: переднюю, промежуточную и заднюю. Задняя доля гипофиза является не истинной железой, а выростом мозгового гипоталамуса. У людей промежуточная доля плохо развивается и не имеет известных функций.

ВХОДНЫЕ (СЕНСОРНЫЕ) ДАННЫЕ^Е



НЕЙРОСЕКРЕТОРНАЯ КЛЕТКА

ТЕЛО НЕЙРОНА
АКСОН
ТЕРМИНАЛЬ
ТЕЛЬЦЕ ХЕРРИНГА
НЕЙРОФИЗИН
ГОРМОН



Нейросекреторные клетки являются клетками головного мозга, измененными для синтеза и высвобождения гормонов. Они сохраняют возбудимость. Гормоны задней доли гипофиза сформированы как большие молекулы белка – комплексы гормонального нейрофизиона – в теле нейрона. Комплексы упакованы в пузырьки (тельца Херринга). Аксоплазматический транспорт несет везикулы к терминалам аксона в задней доле гипофиза, где гормоны сохраняются и секретируются в кровь при необходимости.

ОСМОРЕЦЕПТОР:
СУПРАОПТИЧЕСКОЕ
ЯДРО^С
АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ
ГОРМОН (АДГ)^С
ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОЕ
ЯДРО^Н
ОКСИТОЦИН^Н
ГИПОТАЛАМО-
ГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА^У
АРТЕРИЯ, КРОВЬ^Г
КАПИЛЯР, ВЕНА^К

Окситоцин и АДГ являются гормонами задней доли гипофиза. Они формируются в гипоталамусе, сохраняются и секретируются в задней доле гипофиза. Окситоцин делается преимущественно нейронами паравентрикулярного ядра, а АДГ – нейронами супраоптического ядра. Обезвоживание и кровопотеря обнаруживаются гипоталамическими осморцепторами и сердечно-сосудистыми волюморцепторами соответственно. Сигналы посылаются в АДГ-секретирующие нейроны, чтобы секретировать АДГ. АДГ действует на почечные собирательные протоки, чтобы увеличить реабсорбцию воды в плазму. АДГ также вызывает сокращение кровеносных сосудов и увеличение кровяного давления. Механические сенсорные сигналы от сосков и шейки матки у женщин стимулируют высвобождение окситоцина. Окситоцин сокращает гладкие мышцы грудных протоков и матки, помогая в кормлении детей молоком и при родах соответственно.

СТРУКТУРА ГОРМОНОВ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

ОКСИТОЦИН^Н



Окситоцин и АДГ являются схожими пептидами, каждый с девятью аминокислотными остатками. В АДГ один из двух тирозинов и единственный лейцин, по сравнению с окситоцином, заменяется фенилаланином и аргинином соответственно.

Передняя доля гипофиза (ПДГ) является истинной и важнейшей эндокринной железой с выраженными эффектами, распространяющимися на весь организм. Она секретирует по крайней мере шесть белковых гормонов, или регулирующих гормональную секрецию других эндокринных желез, или непосредственно управляющих активностью определенных целевых органов. Поэтому ПДГ когда-то называли "главной железой", но мы теперь знаем, что ПДГ, в свою очередь, управляется головным мозгом посредством гипоталамуса.

У ГОРМОНОВ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА РАЗНООБРАЗНЫЕ ТРОПНЫЕ И ТРОФИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Все гормоны ПДГ оказывают выраженное влияние на рост, т.е. *трофические эффекты* на клетки своих *целевых желез*; большинство гормонов ПДГ также стимулируют и регулируют гормональную секрецию *целевых эндокринных желез* (*тропные эффекты*). Гормоны ПДГ часто называют *тропинами*, или *тропными гормонами*.

Некоторые гормоны ПДГ регулируют прочие железы внутренней секреции (*тропное влияние*). Гормоны ПДГ *тиреотропный гормон* (ТТГ) и *адренкортикотропный гормон* (АКТГ) регулируют гормональную активность щитовидной железы и коры надпочечников соответственно; *фолликулостимулирующий гормон* (ФСГ) и *лютеинизирующий гормон* (ЛГ) регулируют активность гонад (яичек и яичники). Тропины, регулирующие другие эндокринные железы, обычно увеличивают также синтез и высвобождение гормонов своих целевых желез. Таким образом, ТТГ вызывает секрецию *тироксина*, АКТГ – *кортизола*, а ФСГ и ЛГ – *половых стероидов* (эстрогена, прогестерона, тестостерона). Удаление ПДГ (гипофиза) приводит к атрофии этих целевых желез и прекращению их гормональной секреции.

Другие гормоны ПДГ способствуют росту и функционированию *неэндокринных целевых органов* (*трофическое воздействие*). Два других гормона, *пролактин* и *гормон роста* (ГР) (также известный как *соматотропин* [СТ]), непосредственно влияют на неэндокринные целевые органы. Пролактин действует на экзокринные молочные железы, чтобы вызвать лактацию. Гормон роста вызывает рост и анаболические эффекты в мышцах и костях во время развития, а также распад жиров и мобилизацию жирных кислот в адипозной ткани у взрослых. Эффекты ГР опосредованы *инсулиноподобными факторами роста* (ИФР, ранее называвшимися *соматомединами*), гормонами, высвобождаемыми печенью и другими тканями в ответ на ГР. ПДГ также производит другие вещества, такие как *β-липотропин*, *β-эндорфин* и *меланоцитстимулирующий гормон* (МСГ, гормон промежуточной доли, развитой у некоторых животных, но не у человека).

Каждый тип клеток ПДГ секретирует свой гормон. С помощью современных иммуноцитохимических методов удалось выделить пять основных типов клеток ПДГ, каждый секретирует один гормон или больше. Таким образом, *тиреотрофы* секретируют ТТГ, *кортикотрофы* – АКТГ, *соматотрофы* – ГР, а *маммотрофы* – пролактин; *гонадотрофы* секретируют как ФСГ, так и ЛГ. Клетки ПДГ также известны как *хроматофильные ацидофилы* или *базофилы*, к каковому типу их относят на основе их реакции на кислые или основные красители. Тиро- и гонадотрофы базофильны; кортикотрофы слегка базофильны; сомато- и маммотрофы являются ацидофильными. Клетки, не окрашивающиеся этими красками (*неокрашивающиеся элементы*), являются незрелыми клетками или покоящимися кортикотрофами, которые могут стать активными при активации.

ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Контроль гормонов ПДГ осуществляется посредством особых *нейрогормонов гипоталамуса*. Гормоны ПДГ контролируются специфическими

АДЕНОГИПОФИЗ И ЕГО ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

(в основном пептидными) нейрогормонами (*гипофизотропными* гормонами), формирующимися определенными гипоталамическими нейронами и выпускаемыми в чрезвычайно небольших количествах в специальную портальную сосудистую систему (*гипофизарные портальные капилляры*), которая поставляет их непосредственно к клеткам гипофиза, обходя общий кровоток. Эти нейрогормоны также упоминаются как *гипоталамические либерины* (*рилизинг-гормоны*) и *статины* (-ГВ, -ИГ), в зависимости от того, увеличивают они или уменьшают высвобождение гормонов ПДГ. Для ТТГ найден рилизинг-гормон (ТРГ) в трех пептидных вариациях; для АКТГ также существует только один рилизинг-гормон, КРГ. Единственный рилизинг-гормон декапептидного состава, ГРГ, регулирует высвобождение гонадотропинов – как ЛГ, так и ФСГ. Для ГР существует СРГ – крупный пептид – а также СИГ (*соматостатин*), меньший пептид с 14 аминокислотами; для пролактина были найдены ПРГ и ПИГ (дофамин). Клетки ПДГ содержат определенные мембранные рецепторы для соответствующего гипофизотропина; эффекты этих рецепторов опосредованы G-белками и цАМФ.

Высшие отделы головного мозга и обратная связь от целевых гормонов управляют гипофизотропинами. Стимулы из двух источников управляют высвобождением гипофизотропинов. Одним источником являются другие мозговые области, добывающиеся экзогенных (опосредованных) стимулов и воздействий, а также эндогенных ритмов (см. ниже). Другим источником являются сигналы обратной связи от целевых гормонов в плазме. Например, уменьшение в плазменном уровне кортизола, через механизм отрицательной обратной связи с КРГ-гипоталамическими нейронами увеличивает секрецию КРГ. Это приводит к увеличению секреции АКТГ из ПДГ, в свою очередь увеличивающему секрецию кортизола надпочечниками. Основным местом регуляции обратной связи для некоторых целевых гормонов железы (например, щитовидной) являются уровни ПДГ.

Мозговой контроль над ПДГ опосредует влияние окружающей среды и эмоций на гормоны. Главное значение стимуляции и ингибирования высвобождения гормонов состоит в обеспечении возможности мозга динамически контролировать эндокринную систему, приспосабливая ее деятельность к потребностям организма. Таким образом, у животных сезонные смены осведренности дня и ночи и продолжительность светового дня могут привести к соответствующим активации и торможению гонад. Долгосрочные изменения в температуре окружающей среды могут привести к адекватному регулированию интенсивности основного обмена и производства метаболического тепла путем изменения секреции щитовидной железы. Точно так же головной мозг, в ответ на различные стрессы, может увеличить секрецию глюкокортикоидов антистресса из коры надпочечников, увеличивая высвобождение ТРГ и АКТГ из гипоталамуса и ПДГ соответственно (разворот 127).

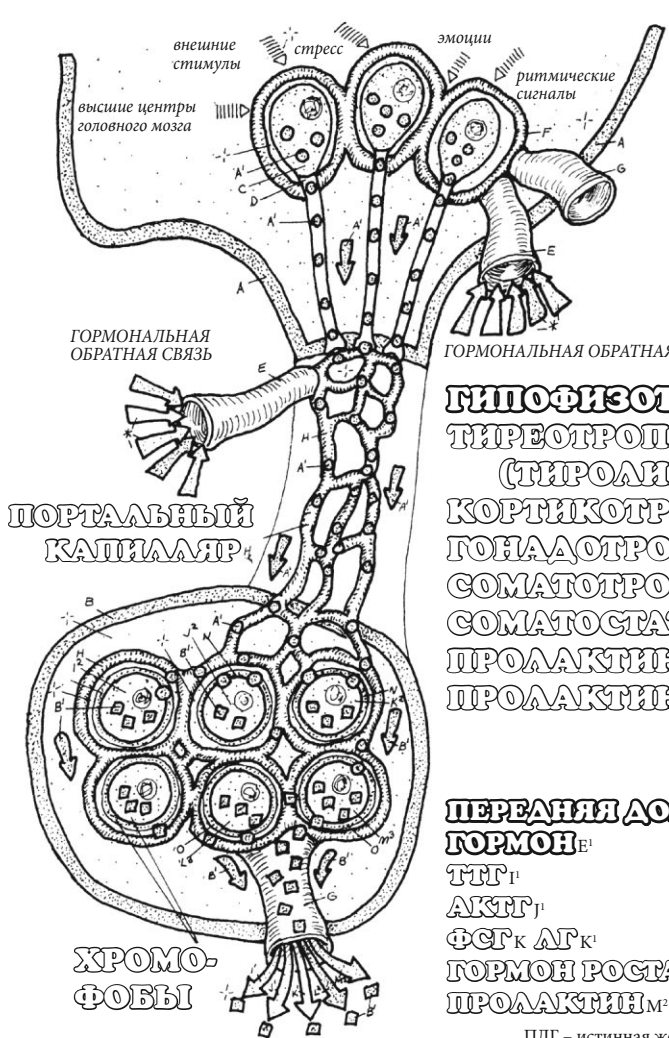
Гормоны ПДГ и их гипофизотропины выделяются порциями. Секреция большинства гормонов гипофиза происходит в эпизодическом (пульсирующем) режиме – т.е. существует ритм и пики секреции. Интервалы являются определенными для каждого гормона и находятся в диапазоне от одного до нескольких часов. Эти ритмы, как полагают, вызваны эпизодическим высвобождением гипоталамических гормонов, вызванным сигналами от других мозговых центров. Частота и амплитуда этого секреторного пульса могут регулироваться множеством факторов, представляя из себя путь, которым головной мозг может оказывать свое влияние на эндокринную систему. Кроме того, суточная структура АКТГ – высоко утром и низко вечером – отрегулирована гипоталамическими механизмами.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для Е, фиолетовый – для F и синий – для G. Используйте темные цвета для А, В, N и О.

1. Начните сверху. Кружочки и квадратики представляют гормоны гипоталамуса и аденогипофиза, давая о них общее представление. Названия специфических гормонов появляются в списке названий. Раскрасьте сначала цвета подложки, а потом – на фоне ее и кружки с квадратами.

Имейте в виду, что шестой тип клеток внутри передней доли гипофиза, хромофоры, остаются незакрашенными.

2. Внизу отметьте, что целевые железы и собственное количество гормонов в обратной связи с гипоталамусом и гипофизом даются того же цвета, что и гормон аденогипофиза, который стимулирует их, однако стрелки обратных связей, ради контрастности, все-таки окрашиваются серым.



ГИПОТАЛАМУС А
НЕЙРОН С
АКСОН
ГИПОФИЗОТРОПНЫЙ ГОРМОН
АРТЕРИЯ Е **КАПИЛЛЯР F** **ВЕНА G**

Гипофизотропные гормоны формируются определенными нейронами в гипоталамусе и высвобождаются в гипофизарные портовые капилляры для прямой поставки к клеткам ПДГ. Гипофизотропные гормоны вызывают или секрецию, или торможение секреции гипофизарных гормонов.

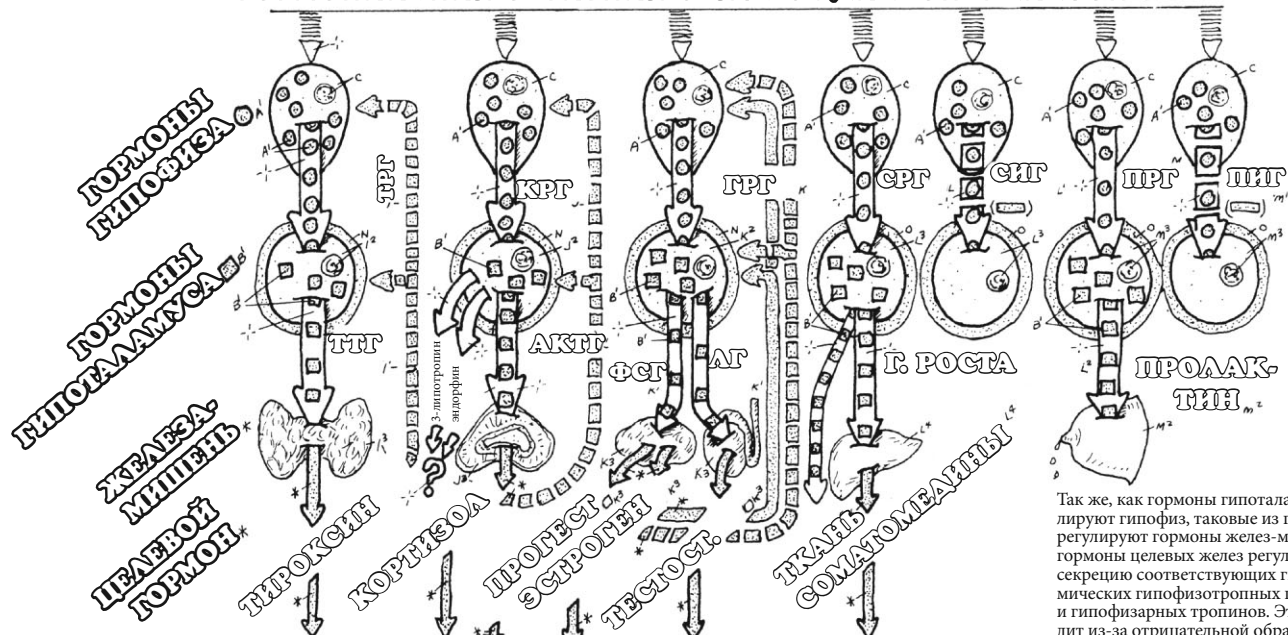
- ГИПОФИЗОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ**
- А-** ТИРЕОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН (ТИРОЛИБЕРИН) I (ТРГ)
 - К** КОРТИКОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН (КРГ)
 - К** ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН (ГРГ)
 - Л** СОМАТОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН (СРГ)
 - Л** СОМАТОСТАТИН (СТИГ)
 - М** ПРОЛАКТИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН (ПРГ)
 - М** ПРОЛАКТИН-ИНГИБИРУЮЩИЙ ГОРМОН (ПИГ)

Из гипоталамических релизинг-гормонов выпуска тиротропин вызывает высвобождение ТТГ, КТРГ - АКГГ, ГРГ - ЛГ и ФСГ. СРГ - гормонов роста, ПРГ - пролактина. ПИГ ингибирует секрецию пролактина, а СТИГ ингибирует секрецию ГР.

ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА В	ТИП КЛЕТКИ В ²	ЦВЕТНАЯ РЕАКЦИЯ В ³
ГОРМОН Е ¹	ТИРЕОТРОФ F	БАЗОФИЛ N
ТРГ F ¹	КОРТИКОТРОФ F	БЛЕДНАЯ БАЗОФИЛ N
АКГГ F ¹	ГОНАДОТРОФ K ²	БАЗОФИЛ N
ФСГ K ¹ ЛГ K ¹	СОМАТОТРОФ L ¹	АЦИДОФИЛ O
ГОРМОН РОСТА L ¹	МАММОТРОФ M ³	АЦИДОФИЛ O
ПРОЛАКТИН M ¹		

ПДГ - истинная железа внутренней секреции, содержащая несколько разных типов клеток, каждый из которых формирует специфический гормон. ТТГ создается тиротрофами, что стимулирует щитовидную железу; АКГГ формируется кортикотрофами, что стимулирует кору надпочечников; ФСГ и ЛГ, секретируемые гонадотрофами, стимулируют у мужчин и женщин их половые железы; ГР из соматотрофов воздействует на многие ткани непосредственно или посредством соматомединов. Прولاктин маммотрофов стимулирует молочные железы.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ С ЦЕЛЕВОЙ ЖЕЛЕЗОЙ



Так же, как гормоны гипоталамуса регулируют гипофиз, так и гормоны гипофиза регулируют гормоны желез-мишеней, гормоны целевых желез регулируют секрецию соответствующих гипоталамических гипофизотропных гормонов и гипофизарных тропинов. Это происходит из-за отрицательной обратной связи и эффектов положительной обратной связи на нейроны гипоталамуса и гипофиза.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА

Гормон роста (ГР) человека – это белок (одноцепочечный полипептид из 191 аминокислоты), секретируемый клетками-соматотрофами передней доли гипофиза. Соматотрофы составляют большинство клеток в гипофизе. Эффекты ГР можно отнести к двум категориям: во-первых, вызывающие *рост ткани и организма*, а во-вторых, влияющие на *метаболизм*.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ГОРМОНА РОСТА НА РОСТ ТЕЛА И ТКАНЕЙ

ГР стимулирует рост костей, мышц и висцеральных тканей, но не головного мозга и гонад. Удаление передней доли гипофиза у растущего животного останавливает рост, в то время как введение ГР вызывает возобновление роста. Выраженный эффект ГР на рост ткани замечен в костях. *Эпифизарная пластинка*, связка деления и развития клеток в *эпифизе* (головой) длинных костей, массивна у молодых и растущих животных, будучи признаком активного роста кости. Лечение ГР увеличивает толщину эпифизарной пластины (*в большеберцовой кости*), сопровождаясь пролиферацией остеоцитов и увеличением остеогенеза и длины кости (разворот 121). ГР также вызывает рост многих типов мягких тканей, особенно мышечной, сердечной и висцеральной, хотя некоторые ткани, такие как головной мозг и гонады, *не затрагиваются*.

Влияние ГР на рост возникает после рождения. Тот факт, что анэнцефалы рождаются нормального размера, как все прочие новорожденные, а гипофиза у них нет, как и всего головного мозга, доказывает, что ГР не влияет на эмбриональное внутриутробное развитие плода. Эффекты ГР на человеческий рост проявляется во время послеродового периода, особенно в возрасте от 2 до 16 лет. Рост эмбриона регулируется другими гормонами, такими как *инсулиноподобные факторы роста* (ИФР-1 и ИФР-2).

Увеличенная секреция ГР приводит к гигантизму, в то время как уменьшенная вызывает карликовость. У растущих детей с гипофизарными или гипоталамическими опухолями чрезмерная секреция ГР приводит к *гигантизму*. Гипофизарные гиганты выше двух с половиной метров ростом. Отсутствие гормона роста или снижение его уровня в детстве приводят к *карликовости*. У взрослых гипофизарных карликов маленькое тело, но нормального размера голова, и они обычно не олигофрены. У людей, у которых полностью отсутствует ГР, потому что они испытывают недостаток в соответствующем гене, но имеющие во всем остальном нормальный гипофиз, рост мал, но, в отличие от предыдущего типа, половое созревание у таких людей протекает нормально, и беременность может привести к рождению нормальных детей. Некоторые люди могут иметь нормальную циркуляцию ГР, но не иметь рецепторов ГР в мембранах клеток-мишеней; такие тоже не вырастают. Дети с нежелательно низким ростом из-за низких уровней ГР могут теперь лечиться синтетическим человеческим белком соматотропином, доступным благодаря современным методам биотехнологии. Карликовость и гигантизм могут также быть экспериментально вызваны у молодых животных путем удаления гипофиза или введением избыточного ГР соответственно.

Чрезмерная секреция ГР вызывает акромегалию у взрослых. У взрослых с чрезмерной секрецией гормона роста кости, которые больше не могут расти в длину из-за слияния (закрытия) эпифизарных пластин, растут в ширину. Это приводит к типичной картине *акромегалии*, когда чрезмерный рост костей в фалангах пальцев рук и ног, в нижней челюсти и в спине приводит к характерной физической деформации. Акромегаличные люди также имеют неестественно увеличенные внутренние органы.

Установлены эффекты ИФР на управление ростом ткани через ГР. Эффекты ГР на рост ткани являются частично прямыми, а частично опосредованными определенными факторами роста ткани, которые ранее называли *соматомединами*, но теперь – *инсулиноподобными факторами*

ГОРМОН РОСТА: РОСТОВЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

роста (ИФР). ИФР секретируются печенью, а также могут быть локально произведены в тканях-мишенях в ответ на стимуляцию со стороны ГР. Известны два ИФР, ИФР-1 и ИФР-2; их белковая структура напоминает структуру *инсулина* – панкреатического гормона. ИФР имеют собственные рецепторы и вызывают *пролиферацию клеток и синтез белка* в клетках-мишенях. ИФР и ГР взаимодействуют в эпифизарной пластине и через печень, чтобы вызвать рост кости. Определенные механизмы, которыми ИФР и ГР стимулируют рост других тканей, сейчас исследуются. Как упомянуто выше, ИФР независимо регулируют эмбриональный рост без участия ГР.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ГОРМОНА РОСТА НА МЕТАБОЛИЗМ

ГР мобилизует жирные кислоты для мышц и сердца, а также экономит глюкозу для головного мозга. В дополнение к ускоряющим рост (анаболическим) влияниям, обычно проявляющимся у детей и молодых животных, ГР проявляет важные эффекты на метаболизм жиров и углеводов, особенно у взрослых. ГР действует на *жировые клетки адипозной ткани*, стимулируя *расщепление жира* (распад триглицеридных жировых отложений) и мобилизацию высвобожденных жирных кислот. Кортизол, гормон коры надпочечников, необходим для этих эффектов гормона роста. Мобилизованные жирные кислоты высвобождаются в кровоток и окисляются сердцем и мышцами для получения энергии, не расходуя глюкозу. ГР также действует непосредственно на мышечные клетки, вызывая поглощение аминокислот и ингибирование поглощения глюкозы, путем противопоставления действию инсулина (действие антиинсулина). ГР также действует на печень, чтобы мобилизовать ее резервы глюкозы. Эти эффекты вместе приводят к экономии глюкозы крови и увеличению ее уровня. Эти действия ГР важны во время стресса или долговременных нагрузок, а также во время голода. Путем экономии глюкозы крови ГР обеспечивает этот источник критически важной энергии для использования головным мозгом, который зависит исключительно от глюкозы и не может использовать жирные кислоты, чтобы получить энергию. Возможно, увеличение ночной секреции ГР (см. ниже) помогает обеспечить глюкозой головной мозг, так как организм находится в умеренно голодном состоянии, ночью, когда человек спит.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ГР

Два гипоталамических нейрого르몬а контролируют секрецию гормона роста. Секреция ГР регулируется двумя нейрого르몬ами гипоталамуса: *соматотропин-рилизинг-гормоном* (СРГ или *соматотриберином*), стимулирующим секрецию ГР, и *соматотропин-ингибирующим гормоном* (СИГ или *соматостатином*), который ингибирует высвобождение ГР. Соматостатин является 14-пептидным биополимером с дисульфидными мостиками и секретируется тонически, в то время как СРГ является намного более макромолекулярным пептидом, секретируемым ритмически, предшествуя высвобождению ГР. Таким образом, секреция ГР является пульсирующей – т.е. обнаруживает эпизодические всплески (пики) – приблизительно с интервалами в 4 часа. Вскоре после того, как человек лег спать, происходит большой всплеск секреции ГР, по-видимому чтобы увеличить уровень глюкозы в плазме для использования мозгом в состоянии сна, когда человек есть не будет.

Циркулирующие ИФР регулируют секрецию ГР через гипоталамус. Существует ряд доказательств, что циркуляция ИФР-1 регулирует секрецию ГР механизмами отрицательной обратной связи на гипоталамус, ингибирования СРГ и стимулирования высвобождения соматостатина. Уровень жирных кислот и глюкозы в плазме также влияют на секрецию ГР путем действия на гипоталамические нейроны.

ЗАДАНИЯ: Используйте темные цвета с предыдущей страницы для гипоталамуса (А) и передней доли гипофиза (D).

1. Начните сверху и окрашивайте вниз к адипозной ткани (G) и печени (H).
2. Раскрасьте секцию в верхнем правом углу.
3. Раскрасьте воздействие ГР на клеточный метаболизм.
4. Раскрасьте секрецию соматомединов (I) из печени и воздействие на рост.

↑ ГР, F ↑ СВОБОДНАЯ ЖИРНАЯ КИСЛОТА, K ↑ ГЛЮКОЗА, L

ГИПОТАЛАМУС A

НЕЙРОСЕКРЕТОРНАЯ КЛЕТКА B
СОМАТОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОН (СРГ) A'
СОМАТОСТАТИН (СИГ) C

ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА E

СОМАТОТРОПНАЯ КЛЕТКА E
ГОРМОН РОСТА (ГР) F

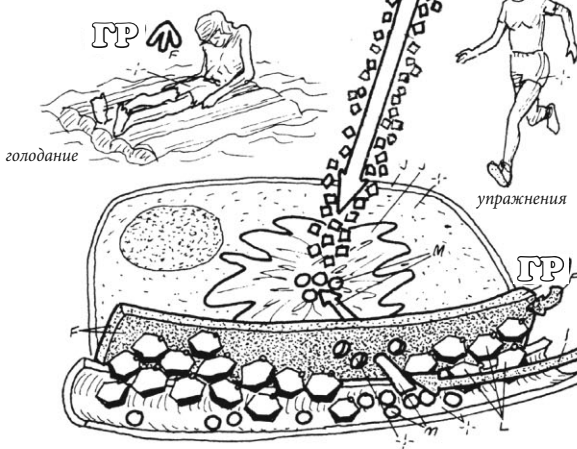
АДИПОЗНАЯ ТКАНЬ G
СОМАТОМЕДИНЫ I
ПЕЧЕНИ H

МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ J
КЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ K

Секретия ГР увеличивается при стрессе (как при усиленных тренировках и во время поста). ГР воздействует на жировые клетки адипозной ткани, способствуя высвобождению запасенного жира (триглицеридов) в виде жирных кислот и глицерина (мобилизация жирных кислот).

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГР J

Мобилизованные жирные кислоты высвобождаются в кровь и используются сердечными и скелетными мышцами в качестве топлива для клеточного дыхания и синтеза АТФ. Такое изменение в сторону жирового обмена экономит глюкозу для использования головным мозгом, гарантируя нормальную функцию мозга во время стресса или голодания.



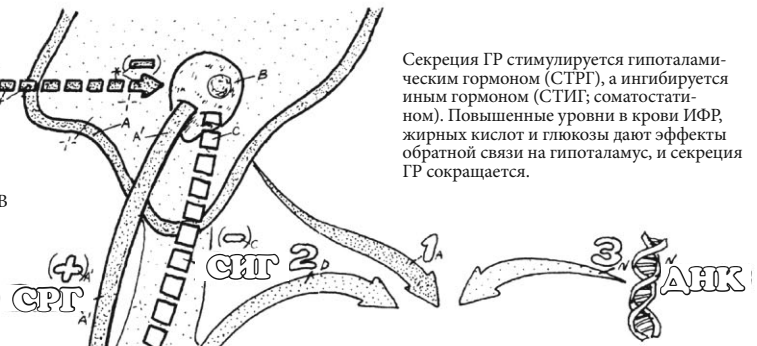
АМИНОКИСЛОТЫ M ГЛЮКОЗА L

ГР ингибирует поглощение глюкозы и вызывает поглощение аминокислот в мышечной ткани, приводя к гипергликемии и экономии глюкозы.

ЭПИЗОДИЧЕСКАЯ СЕКРЕЦИЯ ГР F

ВО СНЕ F

У человека секретия ГР показывает эпизодические (пульсирующие) всплески с интервалами в 4 часа. Едва человек лег в постель ночью, происходит большой всплеск, но секретия тормозится во время стадии REM.



Секретия ГР стимулируется гипоталамическим гормоном (СРГ), а ингибируется иным гормоном (СИГ; соматостатином). Повышенные уровни в крови ИФР, жирных кислот и глюкозы дают эффекты обратной связи на гипоталамус, и секретия ГР сокращается.

ДЕФЕКТЫ С УЧАСТИЕМ ГР

Такое ненормальное состояние, как гиперсекретия ГР, способное возникнуть при опухоли гипоталамуса, повышает уровень СРГ (1) или затрагивает гипофиз (2). Врожденное недоразвитие или отсутствие гипофизарной железы (2, 3) делает из человека карлика с кургузыми конечностями. Специфические генетические дефекты затрагивающие ГР (3) (отсутствие гена ГР, рецепторов к ГР и ИФР), а также не дают человеку вырасти.

РОСТОВЫЕ ЭФФЕКТЫ ГР ПОСРЕДСТВОМ СОМАТОМЕДИНОВ

СИНТЕЗ БЕЛКА M ПОТРЕБЛЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ M

ГР, посредством секретиции соматомединов (ИФР) печенью, увеличивает потребление аминокислот и вызывает синтез белка на рибосомном уровне, приводя к росту клеток.

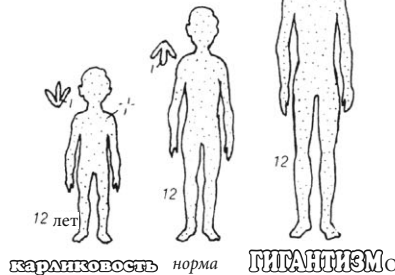
ПРОЛИФЕРАЦИЯ (ДЕЛЕНИЕ) КЛЕТОК M

ГР, действуя сообща с ИФР (соматомединами), увеличивает митоз клеток хряща в эпифизарных пластинах длинных костей, приводя к пролиферации хряща и к его преобразованию в кость.

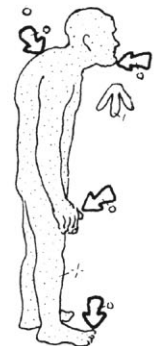
РОСТ СКЕЛЕТА



ЭПИФИЗАРНЫЕ ПЛАСТИНКИ R УРОВНИ СЕКРЕЦИИ



У ВЗРОСЛЫХ АКРОМЕГАЛИЯ



Дефицит ГР в детстве приводит к замедленному росту кости, и человек остается карликом. Гиперсекретия вызывает гигантизм из-за продолжительной пролиферативной активности в эпифизарных пластинах и из-за роста длинных костей.

У взрослых, если эпифизарные пластины уже закрылись, а гиперсекретия ГР продолжается, костям некуда расти, кроме как в ширину, вызывая деформации в костях спины, фаланг пальцев рук и ног, лица и т.д. (акромегалия).

Щитовидная железа является эндокринной железой в форме бабочки, расположенной в шее, спереди и сбоку по отношению к гортани. Она получает богатое кровоснабжение и секретирует два тесно связанных гормона, *тироксин* (Т4, тетраiodотиронин) и *триiodотиронин* (Т3).

ВЛИЯНИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Главной функций тиреоидных гормонов у взрослых является регуляция скорости метаболизма. Тиреоидные гормоны (ГЩЖ) увеличивают уровень метаболизма путем увеличения темпа потребления кислорода и теплопродукции во многих тканях тела, включая сердце, мышцы и висцеральные ткани, но не в головном мозгу, лимфатических сосудах и яичках. Этот тепловой эффект ГЩЖ критически важен для адаптации животных и людей, хотя у последних – практически только в младенчестве, к внешнему холоду либо к высокой температуре. Тепловой эффект ГЩЖ может наступить только через много часов и даже дней, зато длится долго.

ГЩЖ также влияют на функции сердечно-сосудистой системы путем увеличения частоты и силы сердечных сокращений, а также сосудистой реактивности к катехоламинам, приводя к увеличенному кровяному давлению. Функции головного мозга, такие как возбудимость и поведение, также могут быть затронуты ГЩЖ посредством усиления эффектов катехоламинов.

ГЩЖ регулируют рост и развитие. ГЩЖ влияют на дифференцировку и рост множества тканей, включая мягкие (мускулатура) и твердые (кость), а также висцеральные органы; даже тестикулярным ростом и развитием и производством спермы у животных управляют ГЩЖ. Самые критически важные и известные эффекты на развитие оказываются на головной мозг. Отсутствие или недостаточность ГЩЖ приводит к недоразвитию головного мозга и слабоумию (см. ниже). ГЩЖ действуют синергично с гормонами роста и необходимы для их синтеза.

Тиреотропин гипофиза является первичным регулятором функций щитовидной железы. Синтезом и высвобождением ГЩЖ управляет тропный гормон гипофиза *тиреотропин* (ТТГ). ТТГ увеличивает синтез и секрецию ГЩЖ (Т4 и Т3); избыточный ТТГ приводит к увеличению числа клеток (гиперплазии) и размера (гипертрофии) железы (зоб). Зоб может возникать при болезни или обычно в ответ на дефицит йода. Сниженные уровни ТТГ приводят к атрофии щитовидной железы и уменьшенной секреции. ТТГ регулируется эффектами отрицательной обратной связи циркулирующих ГЩЖ на переднюю долю гипофиза. Увеличение уровня Т4 в плазме действует непосредственно на гипофиз, уменьшая высвобождение ТТГ, и наоборот.

Головной мозг регулирует щитовидную железу через тиролиберин. Головной мозг также воздействует на секрецию ГЩЖ. Нейроны гипоталамуса производят тиролиберин (ТРГ), регулирующий высвобождение ТТГ из передней доли гипофиза. Мозг реагирует на изменение окружающей температуры (высокая температура и холод) через свои периферические терморепцепторы и вносит адекватные корректировки в высвобождение ТТГ гипоталамусом. Значимое и длительное снижение окружающей температуры вызывает понижение ГЩЖ, что влечет увеличение уровней ТРГ; что, в свою очередь, приводит к большей секреции ГЩЖ и увеличению теплового производства. ТРГ, трипептид, был первым гипоталамическим гипотизиотропином, который был химически идентифицирован. Нет никакого известного подавляющего нейрогормона гипоталамуса для регуляции ГЩЖ.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа состоит из многочисленных *фолликулов* со многими кровеносными капиллярами между ними. Каждый фолликул имеет один ряд *фолликулярных клеток* (эпителиоцитов щитовидной железы), окружа-

ющий впадину (полость), заполненную коллоидным веществом, *коллоидом*. Коллоид является депо белка, *тиреоглобулина*, синтезируемого клетками щитовидной железы и секретируемого в полость, чтобы помочь в синтезе ГЩЖ. Тиреоглобулин имеет много остатков тирозина, аминокислоты – предшественника для синтеза ГЩЖ.

Клетки щитовидной железы и коллоид сообща синтезируют и выделяют ГЩЖ. *Йодид* активно транспортируется в клетки щитовидной железы белками-транспортёрами и затем перемещается в коллоид, где окисляется в *йод*. Ферменты присоединяют йод к остаткам *тирозина* в тиреоглобулине. Йодсодержащие тирозины тогда преобразуются в моноiodотиронин и дийодотиронин и, наконец, – в тироксин и Т3. Части коллоида, содержащие гормон, могут подвергаться пиноцитозу; лизосомальные ферменты высвобождают ГЩЖ из тиреоглобулина. Высвобожденные гормоны распространяются в крови.

Тироксин (Т4) может быть прогормоном и конвертируется в Т3 в клетках-мишенях. Щитовидная железа производит в 10 раз больше Т4, чем Т3. Т4 может быть прогормоном, так как после входа в клетки-мишени он главным образом преобразуется в Т3. Кроме того, ядерные рецепторы для ГЩЖ имеют намного более высокое сродство к Т3, чем Т4. ГЩЖ являются гормонами медленного действия, реализующими большинство своих эффектов через ядерные рецепторы (разворот 115). В крови ГЩЖ связываются со специальными белками крови (*тиреоид-связывающие глобулины*), которые несут их к их тканям-мишеням. Там ГЩЖ отделяются от этих носителей, входя в клетки-мишени, чтобы реализовать свои эффекты.

АНОМАЛИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гипертиреоз включает в себя повышенную скорость метаболизма, потерю веса, раздражительность и сердечно-сосудистые изменения. Повышенная секреция ГЩЖ (*гипертиреоз*) часто ассоциирована с *базедовой болезнью*, аутоиммунным заболеванием, вызываемым воздействием аутоантител на рецепторы ГЩЖ, приводя к постоянной стимуляции щитовидной железы. Люди с гипертиреозом имеют повышенную БСМ (до +100%). Повышенная теплопродукция мобилизует их жизненные ресурсы (печеночный гликоген и подкожный жир), так что пациенты постоянно худые и едва ли могут набрать вес. Они часто раздражаются по каждому поводу, их сердце бьется чаще, а дыхательные мышцы совершают учащенные дыхательные движения, по сравнению с нормальными людьми. Выпученные глаза (*экзофтальм*) – частый внешний признак таких больных. Но у некоторых еще и развивается на шее зоб. Фолликулярные клетки увеличиваются, а вот коллоид оказывается истощенным. Гипертиреоз может также вызываться опухолями самой щитовидной железы, а также гипофиза или гипоталамуса.

Взрослый гипотиреоз включает пониженную БСМ, микседему и сокращение активности. Гипотиреоз может быть вызван заболеваниями щитовидной железы или гипофизарными или гипоталамическими патологиями. У взрослых гипотиреоз приводит к уменьшенной БСМ (до -40%) и синдрому *микседемы*. У людей с микседемой толстая кожа, опухшее лицо (равномерный отек), хриплый голос и жесткие волосы. Они страдают замедленностью физических и умственных действий и могут поступать неадекватно.

Гипотиреоз раннего развития связан с карликовостью и задержкой умственного развития. У младенцев и детей недостаточность щитовидной железы выражается в синдроме *кретинизма*. Кретины – умственно отстающие карлики, ввиду ненормального развития головного мозга. Кретинизм может вызвать материнская йодная недостаточность или врожденный дефект щитовидной железы. Кретином можно и не стать, если лечиться путем заместительной терапии гормонов щитовидной железы, но начинать нужно с рождения.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для J. Используйте те же цвета для гипоталамуса (A) и передней доли гипофиза (C), которые были использованы на предыдущих страницах.

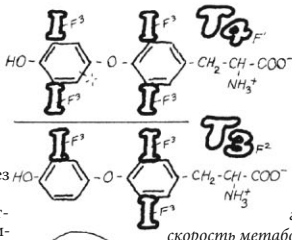
1. Начните с верхней панели. Включите химическую структуру (места присоединения йода) двух гормонов.
2. Раскройте среднюю панель, начиная с щитовидной железы (E).

Следуйте пронумерованной последовательности на большом рисунке. Обратите внимание, на шаге 5 йодид (K) становится йодом (F3), и он, как и присоединяемая к нему молекула тирозина, получает новый цвет. Стрелки движения отражают цвет молекул, участвующих в этом.

3. Раскройте стрелки на нижних рисунках.

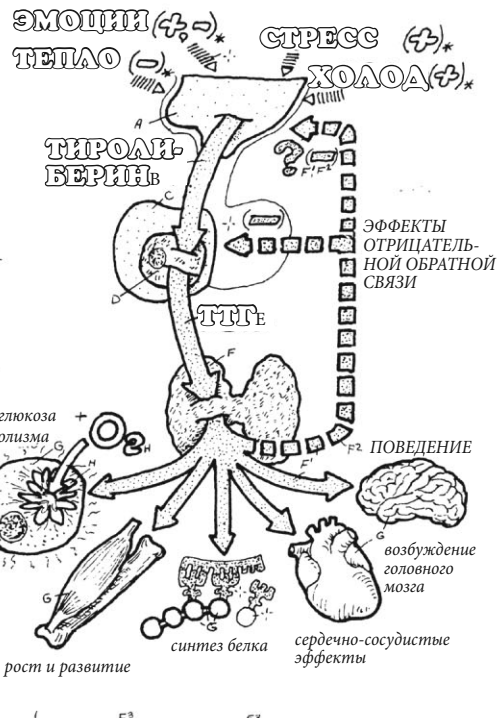
ГИПОТАЛАМУС А
ТИРЕОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН
(ТИРОЛИБЕРИН) В
ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА С
ТИРЕОТРОПНАЯ КЛЕТКА
ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН (ТТГ) Е
ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА F
ТИРОКСИН F¹
ТРИОДТИРОНИН F²
ТКАНЬ-МИШЕНЬ G
ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА А
(КАЛОРИГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ) Н

Щитовидная железа секретирует тироксин (Т4) и триодтиронин (Т3), йодсодержащие гормоны, в клетки-мишени. Т4 преобразуется в Т3, который является активным гормоном. Гипофизарный ТТГ стимулирует синтез и секрецию гормонов щитовидной железы. Тиролиберин гипоталамуса управляет выпуском ТТГ. ПЩЖ проявляют эффекты отрицательной обратной связи на высвобождение тиролиберина и ТТГ. У взрослых ПЩЖ увеличивают уровень метаболизма и теплопродукцию, вызывают синтез белка, увеличивают частоту сердечных сокращений, сердечную сократимость и кровяное давление, а также вызывают эффекты катехоламинов на их цели (сердце, жировая ткань, головной мозг). У детей ПЩЖ стимулируют рост и дифференцировку костей, мышц и нервной ткани. При диетическом дефиците йода, гипертрофиях щитовидной железы, у человека вырастает зоб. Зобом также проявляется гиперактивность щитовидной железы.



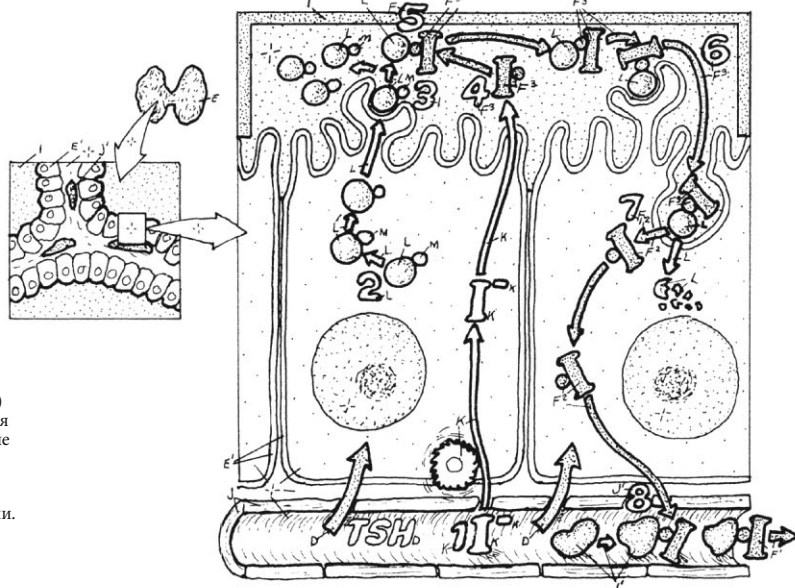
НОРМАЛЬНАЯ
ЩИТОВИДНАЯ
ЖЕЛЕЗА

ЗОБ F
 увеличенная щитовидная железа



ГОРМОН ПЩЖ:
(ПРОИЗВОДСТВО, ХРАНЕНИЕ И СЕКРЕЦИЯ)
ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ
КОЛЛОИД КЛЕТКА E
КАПИЛЯР J
БЕЛОК КРОВИ I
ЙОДИД KI
ЙОД F³
ТИРЕОГЛОБУЛИН L
ТИРОЗИН M

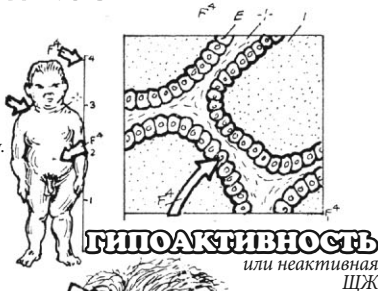
Щитовидная железа состоит из фолликулов: это шаровидные клетки, окружающие коллоид, содержащий тиреоглобулин. Клетки щитовидной железы активно транспортируют йодид из плазмы (1) в коллоид наряду со своими собственными выделениями – тиреоглобулином (2) и ферментами. В коллоиде (3) йодид окисляется в йод (4) и включается в остатки тирозина в тиреоглобулине, формируя ГЖЖ (йодированные тиронины) (5). Будучи простимулированным ТТГ, тиреоглобулин, содержащий Т3 и Т4, может быть захвачен эндоцитозом (6). Гормоны освобождаются от белка в лизосомах (7) и секретируются в кровь (8), где связываются с белковыми носителями и транспортируются в ткани.



ГИПОТИРЕОЗ F⁴

У ДЕТЕЙ
КРЕТИНИЗМ F⁴

Дефицит щитовидной железы у младенцев приводит к кретинизму. Кретины отличаются карликовостью и слабоумием, страдают абдоминальным ожирением, их нижняя челюсть недоразвивается, из-за чего язык не помещается во рту, в целом, они так и остаются похожими на толстых некрасивых младенцев.

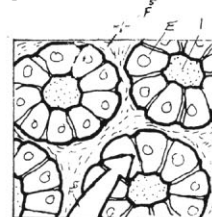


У ВЗРОСЛЫХ
МИКСЕДЕМА F⁴

Гипоактивная щитовидная железа имеет большие коллоиды и маленькие плоские клетки. Гипотиреоидные люди вялы и имеют хриплый голос, грубые волосы и кожу (микседема). Они проявляют уменьшенную скорость базального метаболизма (БСМ) и плохо переносят холод.



ГИПЕРТИРЕОЗ F⁵



ГИПЕРАКТИВНОСТЬ F⁵
 ПЩЖ

Активная щитовидная железа имеет крупные клетки и маленькие коллоиды. У людей с гипертиреозом виден зоб, вызванный стимуляцией щитовидной железы антителами к ТТГ или к подобным ТТГ веществам (базедова болезнь). Увеличенная скорость базального метаболизма (БСМ), потливость, плохая переносимость жары и сердечно-сосудистые патологии также наблюдаются. Пациенты с гипертиреозом отличаются худобой и возбудимой психикой, при постоянном переиздании и быстро соображающем мозге. У многих глаза постоянно вытаращены (экзофтальм).

У людей *паращитовидные* железы являются четырьмя (обычно, но вообще от трех до восьми) маленькими телами, каждое размером с чечевичку, помещенными в верхний и нижний полюса ткани *щитовидной железы*, несмотря на то что нет никаких анатомических или физиологических связей между паращитовидными и щитовидной железами. В паращитовидных железах найдены два типа клеток: главные и *оксифильные*. В ответ на уменьшение на уровне плазменных ионов кальция (Ca^{++}), главные клетки секретируют *паратгормон*, действующий на кости и почки, чтобы увеличить плазменный уровень кальция. Функция оксифильных клеток пока непонятна. Может, они всего лишь измененные главные клетки.

ЗНАЧЕНИЕ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ

Кальций в плазме крайне важен для нормального функционирования нервов и мышц. Кальций плазмы регулирует электрическую активность возбудимых клеток (нерв и мышца), сердечные сокращения и свертывание крови. Кальциевый уровень в плазме поэтому регулируется сложными гормональными механизмами. Нормальный уровень кальция в плазме составляет 10 мг на 100 мл.

От гипокальцемии можно умереть. Отмеченное сокращение ниже критических пределов (*гипокальцемия*) увеличивает возбудимость нерва и мышцы, но высвобождение нейромедиатора в синапсах и нервно-мышечных соединениях уменьшается. Конечным результатом гипокальцемии являются *спастические сокращения* мышц (*судороги*). Характерным клиническим признаком *гипокальцемиической* тетании является *симптом Труссо* (сгибание запястья и большого пальца с вытяжением пальцев). Судороги дыхательных мышц вмешиваются в дыхательные движения и могут быть смертельны. Такие проблемы обычно происходят после хирургического удаления ткани щитовидной железы, если паращитовидные железы были непреднамеренно удалены. У подопытных животных удаление паращитовидных желез ведет в течение четырех часов к выраженному сокращению уровня кальция в плазме и, в конечном счете, к смерти, если только кальций постоянно не вводит в кровь.

ТРИ ГОРМОНА РЕГУЛИРУЮТ УРОВЕНЬ КАЛЬЦИЯ В ПЛАЗМЕ

Три гормона участвуют в регуляции уровня кальция: гормон паращитовидных желез (*паратгормон*, ПГ), кальцитонин *щитовидной железы* и *кальцитриол* почек. Роль ПГ центральна и жизненно важна.

Клетки паращитовидных желез высвобождают ПГ как ответ на низкий кальций в плазме. Плазменный уровень кальция определяется специфическими мембранными *кальциевыми рецепторами* на главных клетках паращитовидных желез, связывающихся с внутриклеточным IP_3 и кальцием через G-белки. Уменьшение плазменного кальция ниже заданного предела сигнализирует о необходимости высвобождения ПГ в кровь; ПГ действует непосредственно на кости и почки, а косвенно – на слизистую оболочку кишечника, чтобы поднять уровень кальция в крови. Это повышение, в свою очередь, уменьшает секрецию ПГ механизмом отрицательной обратной связи на паращитовидные железы.

В случаях хронически сниженного плазменного кальция (как при рахите или болезнях почек) или в определенных физиологических условиях, когда использование кальция интенсивно, как во время беременности или лактации, возникает увеличение (гипертрофия) паращитовидных желез. Увеличенные железы более чувствительны к сокращениям кальциевых уровней и секретируют ПГ более эффективно, так, чтобы 1%-е уменьшение в кальциевых результатах 100%-но увеличивало плазменную концентрацию ПГ.

ПГ мобилизует кальций кости, увеличивая уровень кальция в плазме крови. ПГ действует на костные ткани, увеличивая всасывание кальция из костного матрикса и увеличивая уровень кальция в плазме. Действие ПГ на костную ткань происходит на двух уровнях. Основной эффект состоит в том, чтобы стимулировать остеокласты. Эти костные клетки переваривают костный матрикс, увеличивая уровень ионов кальция в жидком матриксе (*жидкости кости*). Этот кальций тогда может быть выведен в плазму. Может даже быть увеличение числа остеокластов. Более быстрым действием, увеличивающим уровень кальция за какие-то минуты, является перекачка кальция из жидкости кости в плазму. Этот транспорт происходит через обширную мембранную систему, отделяющую жидкость кости от внеклеточной жидкости (плазмы). Эти мембраны сформированы *отростками остеоцитов* и *остеобластов* (разворот 121).

ПГ также побуждает почки удерживать кальций. ПГ также увеличивает плазменный кальций путем увеличения реабсорбции этого иона в почечных канальцах. Более эффективными действиями ПГ в этой связи являются увеличение почечной экскреции *ионов фосфата* (PO_4^-) (фосфатурия). Обычно концентрация ионов кальция и фосфата в плазме является постоянной. Таким образом, уменьшение в концентрации фосфата привело бы к увеличению кальциевой концентрации. Паратгормон также увеличивает кальциевое поглощение в тонкой кишке путем стимуляции формирования активной формы витамина D в почках (см. ниже).

Витамин D и его метаболиты увеличивают абсорбцию кальция в кишечнике. Витамин D_3 (*холекальциферол*) может быть получен с пищей или произведен из производных холестерина в коже в присутствии ультрафиолетового излучения солнечного света. Чтобы стать активным, витамин D_3 сначала преобразуется в *кальцидиол* в печени; дальнейшее преобразование *кальцидиола* в почечных проксимальных канальцах производит кальцитриол, самую активную форму витамина D. ПГ стимулирует формирование кальцитриола в почке. Кальцитриол считают почечным гормоном, так как он производится почками и секретирется в кровь, чтобы увеличить плазменный кальций.

Главная функция кальцитриола – стимулировать эпителиоциты кишечника (энтероциты), чтобы увеличить *синтез витамин D-индуцируемого кишечного белка*, функционирующего как *кальциевый транспортер*, абсорбирующий кальций из полости кишечника (разворот 79). Этот эффект реализуется через ядерные рецепторы, подобные рецепторам стероидных гормонов. Увеличенная кишечная абсорбция увеличивает плазменный уровень кальция. Кальцитриол также стимулирует действие ПГ на остеоциты. Витамин D_3 и его производные называют *секостероидами*.

Кальцитонин понижает уровень кальция в плазме, увеличивая его абсорбцию костью. Кальцитонин является гормоном, секретиремым *парафолликулярными* клетками щитовидной железы. Эта секреция происходит в ответ на увеличение уровня плазменного кальция. Функция кальцитонина состоит в уменьшении этого количества, эффекты противоположны ПГ. Кальцитонин влияет на кость на двух уровнях: стимулирует остеобласты к увеличению поглощения кальция и его депонирования в кость; а это ингибирует остеокласты, таким образом уменьшая резорбцию кальция кости и его высвобождения в кровь.

Действия кальцитонина важны для растущих детей, потому что рост кости требует торможения резорбции кости и стимуляции депонирования кости. Кальцитонин также важен во время беременности и лактации, когда надо защитить материнские кости от избыточной потери кальция, инициируемой паратгормоном. У нормальных взрослых, однако, его действие менее важно, чем таковое ПГ, которого достаточно для быстрой регуляции плазменного кальция.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный цвет для E, желтый – для G, очень светлый цвет – для кости (P), а также темный цвет – для B.

1. Начните сверху, закрашивая щитовидную железу (A) и паращитовидные железы (B), а также кальций в плазме (E).

2. Раскрасьте название ПГ (B) и проследите его влияние на кости (P), а затем окрасьте C-клетки (O) щитовидной железы в крайнем левом положении, а также проследите за влиянием кальцитонина (O¹) (и ПГ), пройдя в низ страницы.

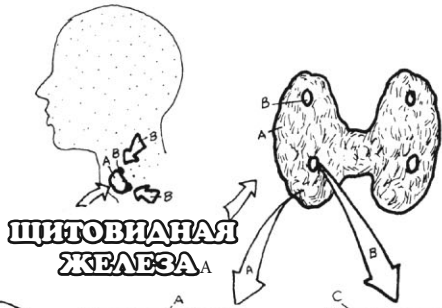
3. Вернитесь к названию ПГ и проследите за его действием на кишечник; окрасьте материал под ним.

Паращитовидные железы – это четыре небольшие железы, которые встроены в ткани щитовидной железы. Каждая железа содержит главные и оксифильные клетки. Главные клетки производят паратгормон, а функция оксифильных клеток неизвестна.



"Симптом Труссо"

Пониженный уровень кальция является причиной спазмов скелетных мышц (гипокальциемической тетании). Спазмы в мышцах верхних конечностей вызывают симптом Труссо – сгибание запястья и большого пальца с растяжением пальцев.



ПАРАЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА В
ОКСИФИЛЬНАЯ КЛЕТКА
ГЛАВНАЯ КЛЕТКА В

ГИПОКАЛЬЦЕМИЧЕСКАЯ ТЕТАНИЯ В



ОСЛЕДКИ.
Главные клетки, расположенные между фолликулами щитовидной железы, выделяют кальцитонин, который снижает уровень кальция в плазме, ингибируя резорбцию и повышение отложения в кости.



ПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ КАЛЬЦИЙ Е

Ионы кальция в плазме используются строго в рамках 3% 10мг/100мл. Паратгормон повышает уровень кальция с помощью увеличения костной резорбции, кишечной реабсорбции и почечной реабсорбции кальция.

ПАРАТГОРМОН (ПГ) В'



КАЛЬЦИТОНИН О'

КОСТЬ Р

Ca⁺⁺

КИШЕЧНИК В'

ПОЧКИ М

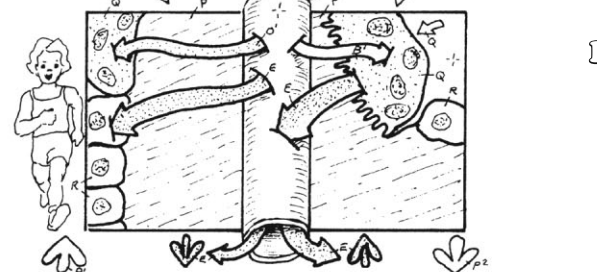
СОЛНЕЧНЫЙ СВЕТ

Ca⁺⁺

ПИЩА Н

ВИТАМИН D₃ J

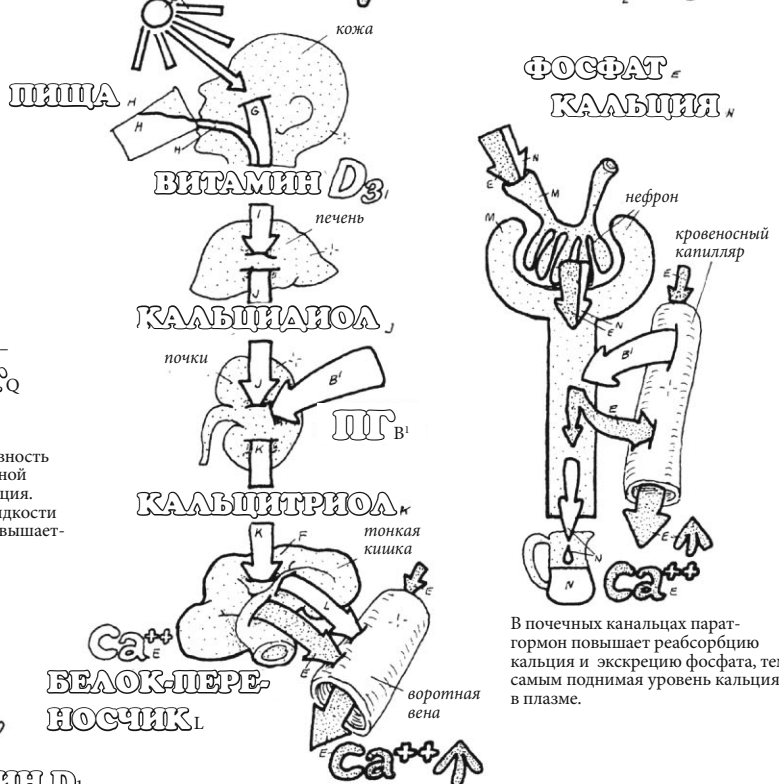
ФОСФАТ К
КАЛЬЦИЯ Н



ДЕПОНИРОВАНИЕ РЕЗОРБЦИЯ Р²-
В КОСТИ Р¹-
ОСТЕОБЛАСТ К
ОСТЕОКЛАСТ. В'

Действие кальцитонина, очень важное в течение роста и беременности, стимулирует остеобласты и ингибирует остеокласты, тем самым способствуя осаждению кальция в кости и ингибируя костную резорбцию. Эти эффекты приводят к снижению кальция в плазме.

Паратгормон увеличивает активность остеобластов, способствуя костной резорбции и мобилизации кальция. Перенос кальция из костной жидкости в плазму остеоцитами также повышается с помощью паратгормона.



В почечных канальцах паратгормон повышает реабсорбцию кальция и экскрецию фосфата, тем самым поднимая уровень кальция в плазме.



ГИПЕР-ПАРАТИРЕОЗ В'
хрупкость

Чрезмерный синтез паратгормона увеличивает число остеокластов, что ведет к потере кальция в кости, слабости и хрупкости костей.



ВИТАМИН D (РАХИТ)

Дефицит витамина D при диете или недостатке солнечного света приводит к рахиту, характерной деформации кости, наблюдаемой у детей. Неправильная абсорбция кальция в кишечнике и отложения в костях ослабляет растущие кости. Длинные кости нижних конечностей гнутся под давлением.



ГИПО-ПАРАТИРЕОЗ В'
хрупкость

При гипопаратиреозе снижение секреции паратгормона инактивирует остеокласты, снижая пластичность костей и повышая твердость и хрупкость костей.



Ca⁺⁺
БЕЛОК-ПЕРЕНОСИТЕЛЬ

воротная вена

В коже солнечный свет преобразует холестерин в витамин D₃. Печень преобразует витамин D₃ в кальцидиол. В почках под воздействием паратгормона кальцидиол переходит в кальцитриол. Кальцитриол выделяется в кровь и с помощью гормонов стимулирует абсорбцию кальция в кишечнике.

Кости поддерживают тело и обеспечивают опору для мышц и движения. Кости также защищают головной, спинной и костный мозг и предоставляют хранилище для кальция. Гормоны помогают выводить костный кальций в плазму, предотвращая снижение нормального уровня этого важного иона в крови. (Разворот 120).

Кость – это живая ткань с активными клетками и кровоснабжением. Хотя кость проявляет себя как твердая и инертная, на самом деле она является активной тканью, снабжаемой нервами и кровеносными сосудами. Разнообразные костные клетки (см. ниже) постоянно активны, даже во взрослом состоянии, они строят и перестраивают, восстанавливают и переделывают кости в ответ на деформации, напряжения и переломы.

СТРУКТУРА КОСТИ И ТИПЫ КЛЕТОК

Длинная кость содержит две головки (эпифизы) и ось (диафиз); она состоит из компактной костной ткани и губчатой кости. Разрез длинных трубчатых костей показал плотные и пещеристые области. Плотные области содержат компактную костную ткань; пещеристые состоят из губчатой кости. Диафиз длинной кости содержит в основном компактную костную ткань; эпифиз содержит, и компактную, и губчатую костную ткань.

Компактная костная ткань состоит из многочисленных повторяющихся пластинчатых единиц (остеонов). Микроскопическое исследование компактной костной ткани в диафизе выявило множество цилиндрических единиц, названных *гаверсовыми системами (остеонами)*. Эти цилиндрические единицы располагаются вдоль всей длины кости, они упакованы плотно и держатся вместе с помощью специального "цемента". Каждый остеон состоит из концентрических пластинок (*ламелл*), окружающих *центральный канал*, через который проходят кровеносные сосуды и нервы. Центральный канал сообщается с многочисленными более маленькими *лакунами*, расположенными на протяжении всех остеонов. Множество лакун в свою очередь сообщаются посредством маленьких каналов (*каналцев*), которые позволяют крови и нервам обогащать костные клетки.

Костные клетки и костный матрикс – функциональные части кости. Физиологически костная ткань состоит из двух фракций: первой, метаболически активной клеточной фракции, образованной *костными клетками*, и второй, метаболически инертной внеклеточной фракции, *костного матрикса*, состоящего из смеси *органических и неорганических веществ*. Органическая часть образована волокнами коллагена (очень сложных фибриллярных белков) и основного вещества (гликопротеинов и мукополисахаридов). Неорганический компонент костного матрикса состоит из соли кальция и фосфата, называемых кристаллами *гидроксиапатита* – $(\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2)$. Чтобы образовать костный матрикс, костные клетки откладывают кристаллы гидроксиапатита в сеть волокон коллагена и гликопротеинов, такой процесс называется кальцинированием (известкованием). Кальцинированный матрикс придает кости заметную твердость и силу.

ТРИ ТИПА КОСТНЫХ КЛЕТОК: ОСТЕОБЛАСТЫ, ОСТЕОЦИТЫ И ОСТЕОКЛАСТЫ

Остеобласты образуют кость, а остеоциты кость поддерживают. Остеобласты, которые обычно находят вблизи костных поверхностей – молодые костные клетки, выделяющие органические вещества матрикса, например, волокна коллагена и основное вещество. Раз и навсегда полностью окруженные выделенным матриксом, остеобласты заметно снижают свою костеобразующую активность, превращаются в зрелые костные клетки и продолжают функционировать как остеоциты, участвуя в кальциевом обмене и постоянном поддержании костной ткани. Остеоциты обнаруживают внутри лакун или рядом с ними. Они развивают обширные образования (*филоподии*), которые проходят через протоки, соединяющие их с другими

остеоцитами. Эти выросты мембраны облегчают обмен питательными веществами, особенно кальцием, между костной тканью и кровью.

Остеокласты переделывают, восстанавливают и резорбируют кость. Третьим типом костных клеток являются остеокласты, которые напоминают макрофаги крови. Остеокласты выполняют важные функции по заживлению переломов и созданию новой кости. Выполнив свою роль, остеокласты выделяют *лизосомальные ферменты* (например, *протеазу коллагеназу*) в костный матрикс. Эти ферменты перерабатывают белки матрикса и высвобождают кальций и фосфат. Из-за их способности переваривать кость остеокласты являются мишенью для таких гормонов, как паратгормон, который способствует резорбции костей и мобилизации кальция.

РОСТ КОСТИ И ЕГО ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Клетки гиалинового хряща эпифизарных пластинок начинают формирование кости. Развитие кости обычно начинается с формирования гиалинового хряща. Большая часть скелета плода состоит из хряща. В длинной кости рост и элонгация начинается с рождения, продолжаясь и во время отрочества. Элонгация достигается деятельностью двух пластинок гиалинового хряща (*эпифизарных пластинок*), расположенных между осью и головкой с каждой стороны кости. Зародышевые клетки в этих пластинках продолжительное время производят новые хрящевые клетки, которые мигрируют к оси, образуя шаблон. Другие молодые костные клетки (остеобласты) входят в эти области, создавая новую кость согласно этим шаблонам.

Таким образом, длина костной оси увеличивается с обоих концов, а две головки все быстрее отдаляются друг от друга, увеличивая длину кости. Ширина эпифизарных пластинок пропорциональна степени роста. У растущего ребенка пластинки широкие и активные за счет пролиферирующих клеток. По мере роста темп роста и толщина пластины постепенно уменьшаются, в период полового созревания становится узкой и исчезает к зрелости (*эпифизарное смыкание*). Продольный рост кости не представляется возможным после этой стадии, которая возникает в разном возрасте для различных костей.

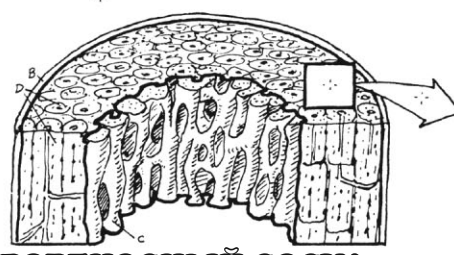
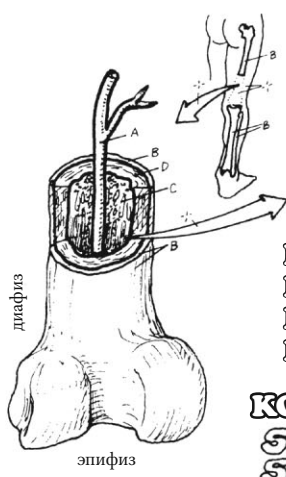
Гормоны роста, инсулиноподобные факторы роста, гормоны щитовидной железы, и андрогены стимулируют рост костей. В детстве *гормоны роста* стимулируют рост пластинки. Влияние гормона роста опосредовано инсулиноподобным фактором роста (ИФР-1). Гормоны щитовидной железы также необходимы для действия гормона роста. Гормоны щитовидной железы также способствуют дифференцировке костной ткани. *Андрогены* стимулируют рост костной ткани в период полового созревания и играют важную роль при *бурном росте в подростковом периоде*. У мальчиков семенники выделяют андрогены; у девочек источником андрогенов является кора надпочечников. Тем не менее, в конце подросткового периода андрогены усиливают смыкание эпифизарных пластинок, останавливая тем самым рост в высоту. Действие андрогенов на рост эпифизарной пластинки и смыкание может предшествовать внутриклеточному превращению андрогенов в эстрогены. У взрослых избыток ГР способствует росту костей только в ширину, что приводит к образованию толстых костей, характерных при *акромегалии* взрослых (разворот 118).

Срастание перелома костей включает в себя образование гиалинового хряща и помощь остеобластов и остеокластов. Во время восстановления после перелома в месте перелома развивается особый тип соединительной ткани, *гиалиновый хрящ, образуя костную мозоль*. Костная мозоль служит моделью для роста новых костей и защищает сращивание костей от деформирующих сил напряжения, действующих на них. Когда новая кость заменяет костную мозоль, остеокласты реконструируют кость в ее первоначальную форму, удаляя лишнюю кость.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для А, бледно-желтый или желто-коричневый для В и очень светлые тона для С и D.
1. Начните со структуры кости в верхней части. Обратите внимание на то, что только одна группа остеонов (d1) была выбрана для окрашивания.

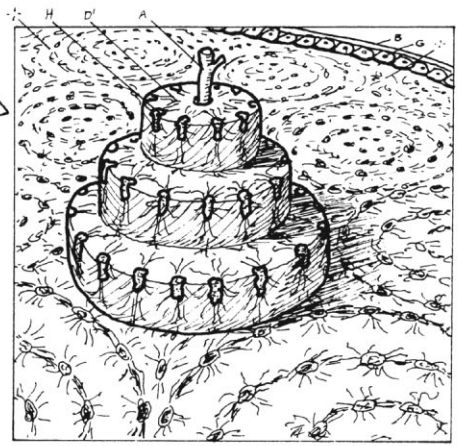
2. Раскрасьте три типа костных клеток и две иллюстрации ниже, демонстрирующие их функции.
3. Раскрасьте три шага восстановления повреждений.
4. Раскрасьте гормональную регуляцию роста костной ткани, показанную в нижней части.

СТРУКТУРА КОСТИ



КРОВЕНОСНЫЙ СОСУД А
НА КОСТНИЦА В
ГУБЧАТАЯ КОСТЬ С
ПЛОСКАЯ КОСТЬ D

КОСТНЫЙ МАТРИКС D'
50% КОЛЛАГЕН E
50% ГИДРОКСИАПАТИТ F



ГАВЕРСОВЫ СИСТЕМЫ D'

Губчатая кость содержит полости; плоская кость – не содержит. Зрелые кости пластинчатые. Несколько концентрических пластин образуют цилиндрическую единицу, остеон. В центре канала остеона находится кровеносные сосуды и нервы. Длинная кость состоит из многочисленных остеонов, идущих подряд параллельно длине.

КОСТНЫЕ КЛЕТКИ

ОСТЕОБЛАСТ

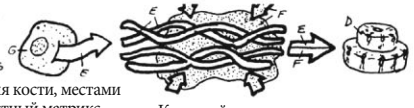
Остеобласты являются клетками формирования кости, местами секретируют коллагена и основного вещества в костный матрикс.

ОСТЕОЦИТ

Остеоциты являются зрелыми остеобластами. Они участвуют в метаболическом обмене и обмене кальцием с кровью.

ОСТЕОКЛАСТ

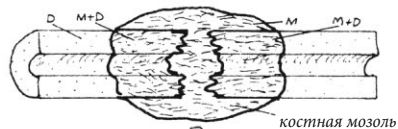
Остеокласты – многоядерные макрофаг-подобные клетки, которые растворяют костный матрикс, выделяя протеолитические клетки.



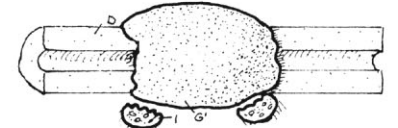
Костный матрикс является смесью органических и минеральных элементов. Волокна коллагена и гликопротеины формируют органическую сеть, сложенную кристаллами фосфорнокислого кальция, производя твердый материал кости.

СРАЩЕНИЕ ПЕРЕЛОМА

ГИАЛИНОВЫЙ ХРЯЩ



НОВАЯ КОСТЬ



РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

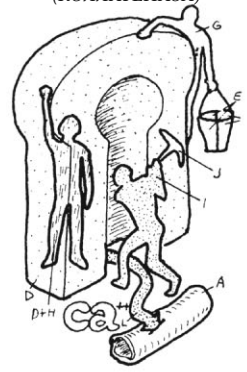


На краях переломов костей разрастается гиалиновый хрящ, образуя костную мозоль. Она помогает поддерживать повреждения и служит моделью для формирования костной ткани. Заселение костными клетками превращает костную мозоль в кость, которая затем реконструируется и оформляется расширяющими действиями остеокластов.



КОСТНОЕ ОТЛОЖЕНИЕ

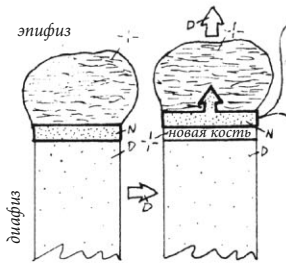
РЕЗОРПЦИЯ КОСТИ



При формировании костной ткани остеобласты действуют как костные строители, секретирующие белки матрикса (коллаген и основное вещество). Обызвествление (кальцинирование) матрикса изолирует остеобласты, которые созревают в остеоциты с обширными ответвлениями. Остеоциты участвуют в обмене веществ и кальция в крови. Остеокласты помогают определить форму кости, расщепля лишние части кости. Когда остеокласты стимулируются паратгормоном, они высвобождают кальций для компенсации дефицита кальция в плазме.

РОСТ

РАННЯЯ ЮНОСТЬ

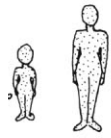


ГОРМОН РОСТА
ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ
АНДРОГЕННЫ

В случае роста длинных костей эпифизарные пластинки (гиалиновый хрящ) расширяются, формируя новые клетки. Они формируют модели кости на концах оси. Кость формируется согласно этой модели, увеличивая длину оси. Гормон роста, тироксин и андрогены стимулируют рост эпифизарных пластинок.

ЗРЕЛОСТЬ

"закрытие эпифизов"



ГОРМОН РОСТА
АНДРОГЕННЫ

К зрелости эпифизарные пластинки сливаются с костью, останавливая рост костей. Высокий уровень андрогенов в зрелом возрасте усиливает смыкание пластин. Избыток гормона роста у взрослых может стимулировать рост костной ткани только в ширину, утолщая ось и головки костей (акромегалия).

ЭПИФИЗАРНАЯ ПЛАСТИНКА

АКРОМЕГАЛИЯ

и гормональная регуляция

Поджелудочная железа является главной *смешанной* (как *экзокринной*, так и *эндокринной*) железой, расположенной в брюшной полости, находящейся под желудком. В основном большинство желез (98%) имеет чисто экзокринную функцию, например, секреция пищеварительных ферментов и бикарбоната поджелудочными ацинусами и протоками соответственно (76). Эндокринные клетки поджелудочной железы секретируют пептидные гормоны, которые являются жизненно важными для регуляции углеводного обмена и сахара в крови. Доступ поджелудочной железы к крови печеночной воротной вены позволяет обнаруживать типы питательных веществ, поглощаемых из кишечника.

Эндокринные клетки поджелудочной железы расположены в островках Лангерганса. Островки Лангерганса состоят из 1–2 миллионов круглых кластеров (островков) клеток, разбросанных по всей ткани поджелудочной железы между экзокринными ацинусами. Островки окружает обильный слой специальных кровеносных капилляров с большими порами и доступом к крови *печеночной воротной вены*. Каждый островок представляет собой набор из нескольких различных типов клеток, каждый из которых секретирует какой-то один из панкреатических гормонов. Используя специфические иммуноцитохимические методы окрашивания, исследователи выявили три типа клеток: А, В и D клетки (также известные как α , β и δ клетки). А-клетки, менее многочисленные и расположенные периферически, секретируют гормон *глюкагон*. В-клетки, расположенные в центре, являются более многочисленными и секретируют гормон *инсулин*. D-клетки немногочисленны и секретируют местный гормон *соматостатин*. В последнее время также был установлен F-тип клеток, образующих панкреатический полипептид с неизвестной гормональной функцией.

ИНСУЛИН И ГЛЮКАГОН ЯВЛЯЮТСЯ ОСНОВНЫМИ ГОРМОНАМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Инсулин и глюкагон регулируют углеводный обмен в тканях и обеспечивают поддержание оптимального уровня глюкозы в плазме крови (уровень сахара в крови). Уровень сахара в крови обычно увеличивается после приема пищи, особенно богатой углеводами.

Повышение глюкозы в плазме крови высвобождает инсулин, который увеличивает поглощение глюкозы клетками. Помимо увеличения переноса глюкозы через клеточные мембраны, инсулин повышает доступность глюкозы в клетках и способствует его использованию. Как следствие, уровень сахара в крови снижается. В данном случае инсулин выполняет функции *гипогликемического гормона* – то есть снижает уровень сахара в крови. Специфическими тканями-мишенями инсулина являются мышцы, жир и печень.

Снижение глюкозы в плазме высвобождает глюкагон, который увеличивает высвобождение глюкозы из печени. Глюкагон также улучшает расщепление углеводов для клеток организма, но делает это между приемами пищи, когда уровни сахара в крови и инсулина являются низкими. Функция глюкагона заключается в мобилизации глюкозы из главного запаса, *гликогена печени*, в кровь. При этом глюкагон функционирует как *гипергликемический гормон* – то есть тот, который повышает уровень сахара в крови. Низкий уровень сахара в крови встречается также во время голодания, требуя действия глюкагона.

Соматостатин регулирует секрецию инсулина и глюкагона локально. Соматостатин, местный тканевый гормон, является третьим пептидом, который секретируется из поджелудочной железы; он имеет тенденцию к смягчению действия как инсулина, так и глюкагона, предотвращая внезапное повышение их секреторной картины. Соматостатин также высвобождается в кровотоке и может ингибировать секрецию гормона роста из гипофиза, поскольку гормон роста проявляет антиинсулиновые эффекты. Инсулин и глюкагон также регулируют секрецию непосредственно друг друга: глюкагон стимулирует секрецию инсулина, в то время как инсулин подавляет секрецию глюкагона.

МЕХАНИЗМЫ СИНТЕЗА ИНСУЛИНА

Инсулин, двухцепочечный полипептид, образуется из проинсулина. Инсулин представляет собой белковый (полипептидный) гормон, состоящий из двух пептидных цепей (*A-цепь* и *B-цепь*), соединенных в двух аминокислотных локусах дисульфидными мостиками (связями). Это форма, в которой инсулин поступает в кровь и действует на его рецепторы на клетках-мишенях. Инсулин синтезируется В-клетками на эндоплазматическом ретикулуме в виде одной большей пептидной цепи под названием *проинсулин*.

Для формирования инсулина С-цепь удаляется. При последующей обработке проинсулин сворачивается из-за образования дисульфидных мостиков. Во время упаковки в вакуолях аппарата Гольджи ферменты *протеазы* преобразуют свернутый проинсулин в инсулин путем гидролиза пептидных связей длинной цепи в двух местах, разделив тем самым исходную единую цепь на две части: инсулин (соединенные А и В цепи) и вторую часть, *С-цепь*.

Инсулин и С-цепь переносятся вместе в секреторных везикулах к мембране В-клеток, где они выходят в кровь путем везикулярного экзоцитоза. Инсулин циркулирует и оказывает свое действие на клетки-мишени. Функция С-цепи (С-пептида) неизвестна, но его концентрация в крови используется клинически как признак эндогенного инсулина, полезная мера для больных сахарным диабетом, получающих экзогенные инъекции инсулина.

РЕГУЛЯЦИЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИНСУЛИНА

Уровень глюкозы в плазме крови регулирует секрецию инсулина.

Высвобождение инсулина из В-клеток регулируется уровнем глюкозы в плазме крови через систему отрицательной обратной связи. Повышение уровня глюкозы в плазме, как правило, происходящее после приема пищи, идентифицируется В-клетками, что приводит к увеличению секреции инсулина в кровь. Инсулин действует на ткани путем увеличения поглощения и расщепления глюкозы. В результате уровень сахара в крови снижается. Полагают, что высвобождение инсулина происходит в два этапа: быстрая фаза, включающая в себя резкий максимум, который длится в течение нескольких минут, с последующим медленным увеличением ответа, длящимся в течение двух часов.

Секреция инсулина вызвана увеличением поступления глюкозы и повышением уровня кальция в В-клетках. В-клеточный механизм, заключающийся в глюкозо-инсулиновой взаимосвязи, включает в себя взаимодействие между поступлением глюкозы и высвобождением кальция; повышение уровня кальция необходимо для экзоцитоза и высвобождения инсулина. Глюкоза транспортируется в В-клетки специфическими белками – переносчиками глюкозы (GLUT-2). Поступающие молекулы глюкозы быстро окисляются глюкокиназой, образуя АТФ; АТФ действует на близлежащие АТФ-зависимые K^+ каналы, которые закрываются. Это деполяризует мембрану В-клетки, что, в свою очередь, открывает потенциал-зависимые Ca^{++} каналы, вызывая приток кальция. Это повышение внутриклеточного кальция вызывает первоначальное быстрое высвобождение инсулина из В-клеток путем стимуляции объединения инсулин-содержащих вакуолей и экзоцитоза.

Внутриклеточное повышение циклического ГМФ увеличивает синтез и секрецию инсулина. Постоянное поступление глюкозы активирует дополнительные механизмы, связанные с повышением внутриклеточного циклического ГМФ; этот рост выпускает больше кальция из внутриклеточных запасов (рианодиновых рецепторов). Кроме того, цГМФ вызывает повышенный синтез инсулина, обеспечивая доступность инсулина для длительной секреции (в течение часов), пока гипергликемия не будет прекращена. Эти механизмы также объясняют двухфазный выход инсулина, упомянутый выше.

ЗАДАНИЯ: Используйте желтоватый цвет для А, красный – для В, фиолетовый – для С и другой яркий цвет – для D.

1. Начните сверху и раскрасьте вниз, включая две пробирки, символизирующие уровень глюкозы в крови.
2. Раскрасьте образование инсулина (E¹) от проинсулина (M), показанного в нижнем левом углу. Этот процесс происходит в пункте (7) на изображении В-клеток.

3. Раскрасьте стадии синтеза инсулина, представленные в схематическом изображении В-клетки. Обратите внимание, что инсулин (E¹) представлен двумя небольшими параллельными стержнями, которые стоят на А-цепи (E²) и В-цепи (E³) на предыдущем рисунке. Не окрашивайте внутренние капилляры (I).

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА А

ЭКЗОКРИННАЯ: 98%

ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ АЦИНУСЫ А¹

ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ ПРОТОК В

ЭНДОКРИННАЯ: 2%

ОСТРОВКИ ЛАНГЕРГАНСА С

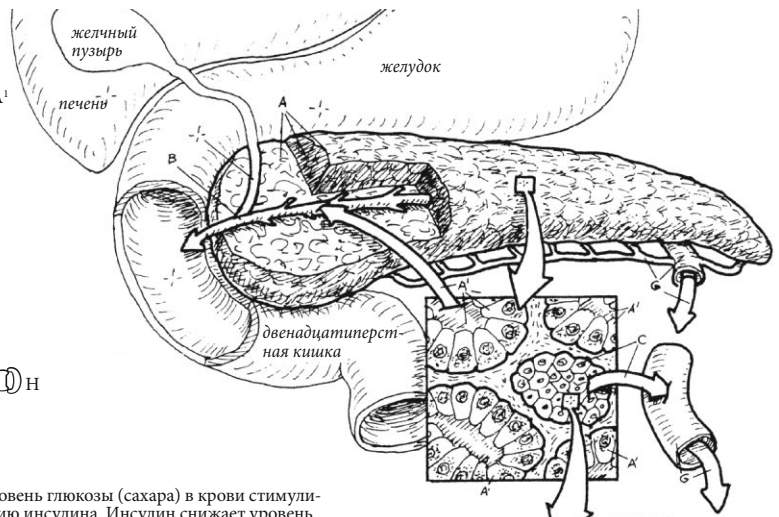
А КЛЕТКИ - ГЛЮКАГОН D¹

В КЛЕТКИ - ИНСУЛИН E¹

D КЛЕТКИ - СОМАТОСТАТИН F¹

СЕЛЕЗЕНОЧНАЯ ВЕНА С

УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ (САХАР КРОВИ) H



Поджелудочная железа – это крупная железа со смешанной (экзокринной и эндокринной) функцией. Поджелудочные ацинусы и протоки, включающие в себя экзокринную часть, составляют 98% железы. Они выделяют ферменты и бикарбонат для кишечного пищеварения. Островки Лангерганса, расположенные между ацинусами по всей железе, составляют эндокринную часть поджелудочной железы. Каждый островок содержит три типа клеток: А, В и D. А-клетки секретируют глюкагон, В-клетки секретируют инсулин, и D-клетки секретируют соматостатин. Недавно был обнаружен четвертый тип - F-клетки; они секретируют панкреатический полипептид.

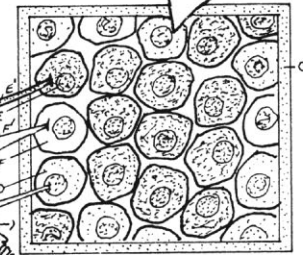


Высокий уровень глюкозы (сахара) в крови стимулирует секрецию инсулина. Инсулин снижает уровень сахара в крови, способствуя поглощению глюкозы тканями. Низкий уровень сахара в крови стимулирует высвобождение глюкагона. Глюкагон стимулирует печень, чтобы выпустить глюкозу, повышая уровень сахара в крови.

← ИНСУЛИН

← СОМАТОСТАТИН

← ГЛЮКАГОН



МЕСТНЫЙ ГОРМОНАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ:

Соматостатин действует на островки для ингибирования инсулина и высвобождения глюкагона. Инсулин подавляет секрецию глюкагона, в то время как глюкагон стимулирует секрецию как инсулина, так и соматостатина. Эти действия инсулина и глюкагона также могут проявляться на местном уровне.

СИНТЕЗ ИНСУЛИНА E¹

КАПИЛАР I

МЕМБРАНА КЛЕТКИ E

ГЛЮКОЗА, H ДЕТЕКТОР H¹

ИОН КАЛЬЦИЯ,

ИНФОРМАЦИОННАЯ РНК K

ШЕРОХОВАТАЯ

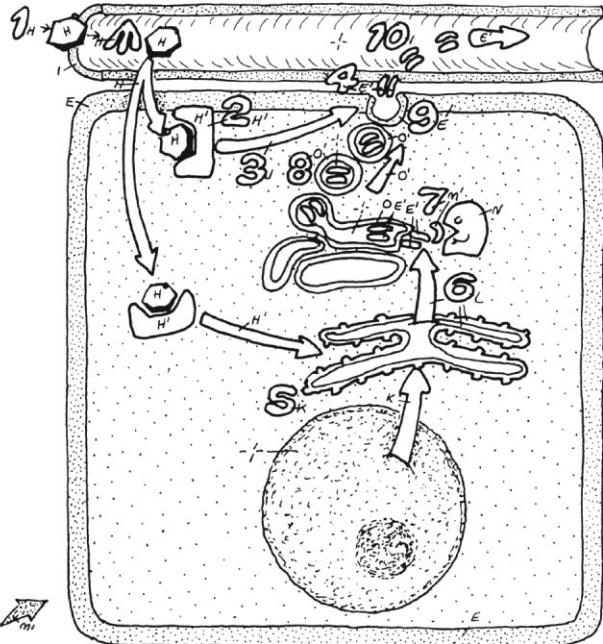
ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ СЕТЬ H

ПРОИНСУЛИН M

ФЕРМЕНТ N

АППАРАТ ГОЛЬДЖИ O

СЕКРЕТОРНАЯ ВЕЗИКУЛА O¹



В (БЕТА) КЛЕТКА E

При повышении содержания глюкозы в крови происходит следующее. (1) Увеличивается поглощение глюкозы В-клетками (2); глюкоза окисляется, образуя АТФ, который связывается и закрывает АТФ-чувствительные K⁺ каналы. Это активирует Ca²⁺ каналы. Кальций поступает (3), запускается экзоцитоз инсулин-содержащих везикул, и инсулин высвобождается в течение нескольких минут (4).



Устойчивая гипергликемия стимулирует синтез инсулина. иРНК образуется в ядре (5), движется в цитоплазме и способствует синтезу большого одноцепочечного полипептида (проинсулина) на шероховатой эндоплазматической сети (6). Во время упаковки в цистернах аппарата Гольджи проинсулин сворачивается посредством формирования двух дисульфидных мостиков. Перед секрецией часть цепи (С-цепь) отщепляется в середине (7). Остальная часть полипептида является молекулой инсулина с двумя пептидными цепями (А и В), соединенными между собой двумя дисульфидными мостиками. Инсулин и С-цепь хранятся в везикулах (8) и выделяются посредством экзоцитоза (9) в кровь (10).

Нормальный уровень глюкозы в крови натощак находится в диапазоне 70–110 мг / 100 мл плазмы, и этот диапазон остается постоянным в течение всей жизни. Два гормона *панкреатических островков*, *инсулин* и *глюкагон*, работают, чтобы поддерживать нормальный уровень сахара в крови (разворот 122). Инсулин высвобождается, когда уровень сахара в крови высок (после еды), снижает уровень сахара в крови, воздействуя на клетки мышц, жира и печени. Глюкагон выделяется, когда уровень сахара в крови является низким, и повышает его, воздействуя на печень. Хотя инсулин является гипогликемическим, а глюкагон гипергликемическим, вместе они имеют общую цель обеспечить достаточный уровень глюкозы (энергии) для клеток организма.

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА

Инсулин облегчает мембранный транспорт глюкозы. Основное действие *инсулина* заключается в облегчении мембранного переноса молекул *глюкозы* из плазмы крови в определенные клетки-мишени, такие как клетки *мышечной ткани* (сердечной, скелетной и гладкой) и адипозной ткани (*жировой*), а также для увеличения отложения глюкозы другими клетками (печень и жир). При отсутствии инсулина мембраны мышечных и жировых клеток не проницаемы для глюкозы, независимо от уровня глюкозы в крови. Инсулин плазмы крови связывается с *рецепторами инсулина* в плазматических мембранах клеток-мишеней. Это связывание стимулирует цепь событий, которые приводят к увеличению количества специфических белков – *переносчиков глюкозы* в мембраны клеток-мишеней. Переносчики глюкозы переносят глюкозу из плазмы крови в цитозоль клетки, что делает сахар доступным для использования клетками-мишенями.

Инсулин увеличивает число рецепторов глюкозы в мембране. Клетки мышечной и жировой тканей содержат конкретный тип чувствительных к инсулину белков-переносчиков глюкозы под названием GLUT-4. Как правило, некоторые из этих переносчиков находятся в клеточных мембранах. Связывание инсулина с его рецепторами стимулирует быстрое включение еще большего числа переносчиков GLUT-4 из цитоплазматического пула в мембрану. Это заметно повышает способность клеток мышечной ткани поглощать глюкозу из плазмы. Когда уровень инсулина низкий (между приемами пищи), эти переносчики возвращаются обратно в цитоплазму, пока в следующий раз не вырастет уровень глюкозы и инсулина.

Тренировка мобилизует переносчиков глюкозы мышечных клеток. Увеличение мышечной активности во время физических упражнений способствует появлению новых переносчиков глюкозы GLUT-4 и их включению в мембрану плазмы, тем самым увеличивая способность мышечных клеток поглощать глюкозу из плазмы крови. Этот эффект не зависит от действия инсулина, но в сочетании с инсулином он оказывает выраженное влияние на перенос глюкозы и ее использование в мышцах и организме в целом.

Инсулиновые рецепторы являются крупными белками с внеклеточными и внутриклеточными доменами. Связывание инсулина приводит к изменению конформации белка-рецептора инсулина, активирующему его внутриклеточный домен, который обладает активностью *тирозинкиназы*. Это приводит к *фосфорилированию* других белков, реализующих различные эффекты инсулина в клетках, в том числе в мобилизации переносчиков GLUT-4.

Судьба глюкозы в клетках мышечной ткани. Клетки мышечной ткани обычно предпочитают использовать глюкозу для окисления и получения *клеточной энергии*. Внутри мышечной клетки глюкоза либо непосредственно окисляется, чтобы обеспечить АТФ для мышечных сокращений, либо хранится, будучи включенной в гликоген, полимер глюкозы (см. ниже). Образование гликогена происходит во время отдыха. Во время мышечной деятельности, гликоген распадается до глюкозы.

Инсулин способствует образованию жира в клетках адипозной ткани. Инсулин также способствует входу глюкозы в жировые клетки адипозной

ФУНКЦИИ ИНСУЛИНА И ГЛЮКАГОНА

ткани за счет мобилизации чувствительных к инсулину переносчиков глюкозы GLUT-4 в жировые клеточные мембраны. Здесь глюкоза не используется для получения энергии, но метаболизируется с образованием *глицерина*. Жировые клетки используют этот глицерин и жирные кислоты, полученные из плазмы и печени, с образованием триацилглицеринов (*триглицеридов*), формы хранения жира в организме. Кроме того, инсулин, действуя через внутриклеточные сигнальные пути, стимулирует действие ферментов для *липогенеза* (образования жира) и ингибирует действие специфических липаз (*гормон-чувствительной липазы*), которые расщепляют жиры (*липолиз*). Все эти действия способствуют осаждению и хранению жира в цитоплазме жировых гранул жировых клеток, что приводит к их гипертрофии. Жирообразующее и гипертрофическое действие инсулина на адипозную ткань является одной из основных причин ожирения.

Печень также является основной мишенью инсулина. Мембраны клеток печени содержат не чувствительные к инсулину переносчики глюкозы и, следовательно, не требуют инсулина для поглощения глюкозы. Тем не менее, у них есть инсулиновые рецепторы. Инсулин, действуя через внутриклеточные сигнальные системы, стимулирует ферменты клеток печени, которые способствуют переработке глюкозы для синтеза гликогена, аминокислот, белков и жиров, особенно жирных кислот. Частично эти жирные кислоты используются адипозной тканью для образования триглицеридов (развороты 133; 134).

Клетки головного мозга, почечных канальцев и слизистой оболочки кишечника не нуждаются в инсулине. Свободная проницаемость этих тканей по отношению к глюкозе является адаптивной. Клетки головного мозга полагаются исключительно на глюкозу для своих энергетических потребностей и требуют стабильных поставок глюкозы. Таким образом, крупные изменения в секреции инсулина косвенно ухудшают функцию мозга, изменяя уровень сахара в крови. Высокий уровень инсулина (например, путем инъекции) вызывает *гипогликемию*, лишая мозг энергии и АТФ, что приводит к спутанности сознания, когнитивной дисфункции и даже – к конвульсиям и смерти. Слизистая оболочка кишечника поглощает глюкозу из пищи, а почечные канальцы реабсорбируют отфильтрованную глюкозу обратно в кровь, путем механизмов, не связанных с использованием глюкозы для клеточной энергии, тем самым освободив их от регуляции с помощью инсулина.

ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКАГОНА

Глюкагон повышает секрецию глюкозы в печени. Глюкагон высвобождается между приемами пищи, когда уровень сахара в крови падает ниже 70 мг / 100 мл. Глюкагон связывается со специфическими *рецепторами глюкагона* в мембранах клеток печени. Это связывание активирует фермент *аденилатциклазу*, увеличивающий концентрацию цАМФ в клетках печени. цАМФ, действуя в качестве вторичного посредника, инициирует каскад химических реакций, включающих активацию (фосфорилирование) ферментов *гликогенолиза* (расщепление гликогена до глюкозы). Через механизм амплификации миллиарды молекул фермента мобилизуются в течение нескольких секунд, чтобы расщепить гликоген, сильно разветвленный полимер глюкозы (*гликогеновое древо*) и высвободить его мономеры, молекулы глюкозы.

Глюкагон также стимулирует синтез новых молекул глюкозы из аминокислот в печени, этот процесс называется *глюконеогенезом*. Этот процесс занимает больше времени и имеет важное значение во время ночного сна и для адаптации к нехватке пищи или голоданию. Мобилизованные молекулы глюкозы под действием глюкагона попадают в кровь, обеспечивая уровень сахара плазмы для использования стационарными потребителями: мозгом, почками и сердцем.

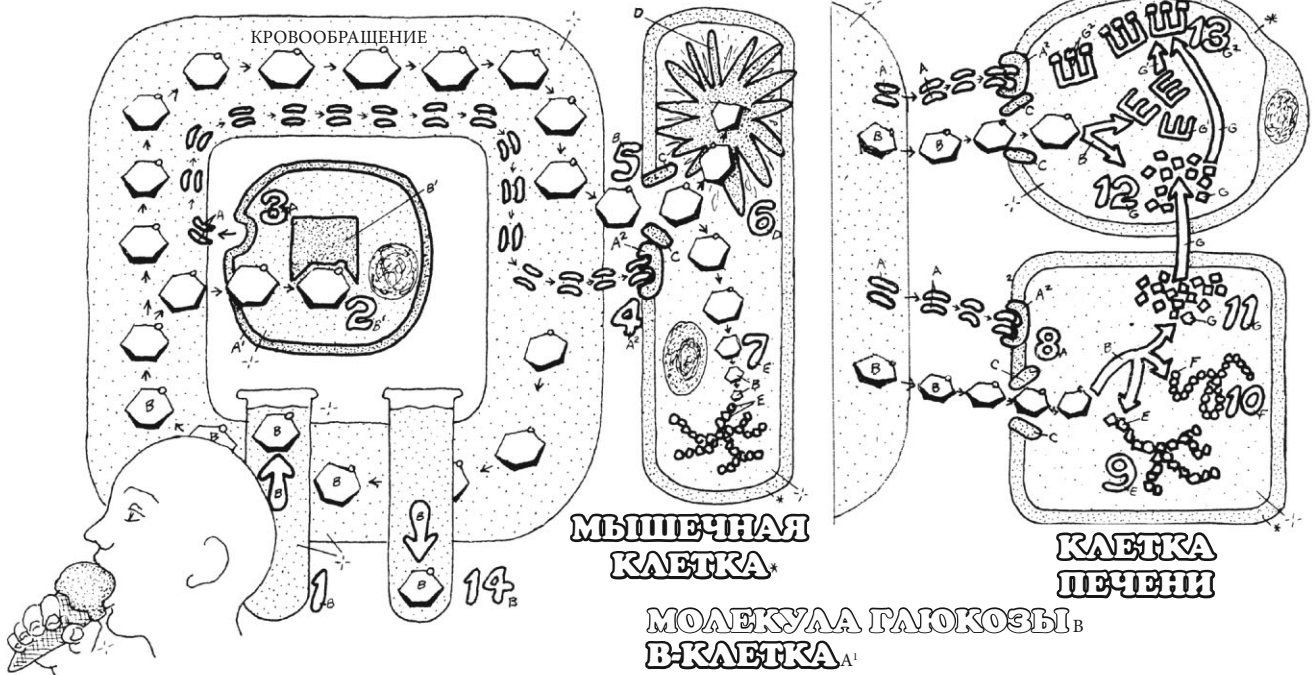
ЗАДАНИЯ: Используйте те же цвета, что и на предыдущей странице. Красный – для В, желтый – для G.

1. Начните с эффектов инсулина (А). Следуйте по пронумерованной последовательности. Номер один начинается с повышения

уровня сахара в крови, вызванного приемом пищи (мороженого). Раскрасьте все молекулы глюкозы и инсулина.

2. Покрасьте действие глюкагона, начиная с голодного человека с низким уровнем сахара в крови.

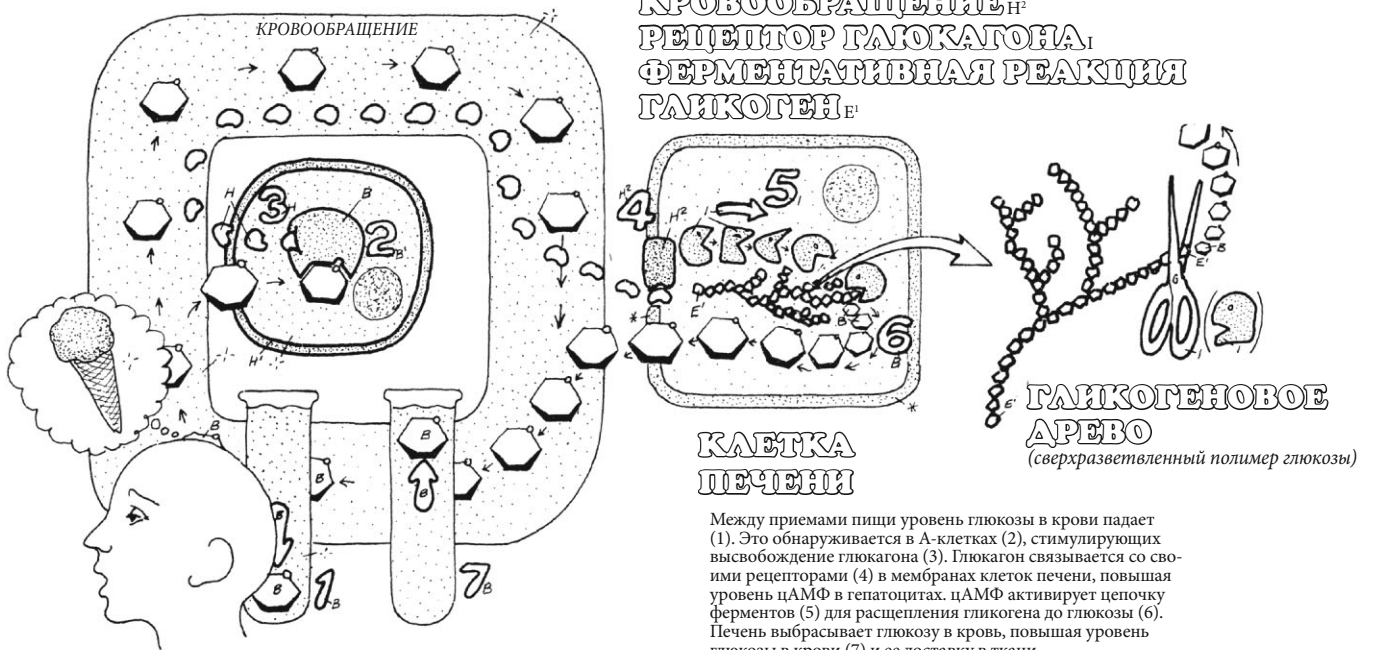
ДЕЙСТВИЕ ИНСУЛИНА



Повышенный уровень сахара в крови после еды (1) обнаруживается с помощью специальных механизмов (2) в В-клетках, вызывающих высвобождение инсулина (3). Инсулин связывается со своими рецепторами (4) в ткани. В мышцах связывание увеличивает проникновение глюкозы (5), которая либо окисляется для получения энергии (6), либо хранится в виде гликогена (7). Глюкоза поступает в клетки печени без помощи инсулина, но связывание инсулина (8) стимулирует образование гликогена (9), белков (10), а также жирных кислот (11) из глюкозы. Жирные кислоты используются в печени и отправляются в жировые клетки (12). В жировых клетках инсулин способствует проникновению глюкозы, увеличивая ее превращение в глицерин и жирные кислоты. Они этерифицируются, чтобы образовать триглицериды (13), которые сохраняются. В результате воздействия инсулина на мышцы, печень и жировые клетки, уровень глюкозы в крови снижается (14).

- МОЛЕКУЛА ГЛЮКОЗЫ В В-КЛЕТКЕ А
- ДЕТЕКТОР ГЛЮКОЗЫ В В-КЛЕТКЕ А
- ИНСУЛИН А
- РЕЦЕПТОР ИНСУЛИНА А
- ВОРОТА ГЛЮКОЗЫ С
- КЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ В
- СИНТЕЗ ГЛИКОГЕНА Е
- БЕЛКОВЫЙ СИНТЕЗ F
- СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ G
- ГЛИЦЕРИН G → ТРИГЛИЦЕРИДЫ G

ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКАГОНА



- А-КЛЕТКА Н
- ГЛЮКАГОН Н
- КРОВООБРАЩЕНИЕ Н
- РЕЦЕПТОР ГЛЮКАГОНА А
- ФЕРМЕНТАТИВНАЯ РЕАКЦИЯ В
- ГЛИКОГЕН Е

КЛЕТКА ПЕЧЕНИ

ГЛИКОГЕНОВОЕ ДРЕВО
(сверхразветвленный полимер глюкозы)

Между приемами пищи уровень глюкозы в крови падает (1). Это обнаруживается в А-клетках (2), стимулирующих высвобождение глюкагона (3). Глюкагон связывается со своими рецепторами (4) в мембранах клеток печени, повышая уровень цАМФ в гепатоцитах. цАМФ активирует цепочку ферментов (5) для расщепления гликогена до глюкозы (6). Печень выбрасывает глюкозу в кровь, повышая уровень глюкозы в крови (7) и ее доставку в ткани.

НЕДОСТАТОК ИНСУЛИНА ОКАЗЫВАЕТ МАССУ ВРЕДНЫХ ЭФФЕКТОВ

Инсулин является важнейшим регулятором обмена веществ, о чем свидетельствуют широко распространенные вредные, а иногда смертельные последствия его дефицита. Дефицит инсулина наблюдается после хирургического удаления поджелудочной железы, случайного токсического повреждения В-клеток или как следствие сахарного диабета.

Чрезмерная и длительная гипергликемия. У лиц с недостатком инсулина снижено поглощение глюкозы в мышечной и жировой ткани и повышенное содержание глюкозы в крови приводит к высокому уровню сахара в крови (*гипергликемии*), начиная с двух норм (перед едой), достигая четырех норм (после еды). Кроме того, возвращение уровня глюкозы после еды до уровня глюкозы перед едой занимает больше времени (6–8 часов) по сравнению с 1–2 часами у здоровых людей.

Повышенное расщепление жировых и белковых запасов. При дефиците инсулина и глюкозы мышечные клетки используют альтернативные источники энергии, такие как *жировые* и *белковые* запасы, что приводит к потере мышечной массы, слабости и потере веса. Потеря веса дополнительно усугубляется негативными событиями в клетках адипозной ткани. Глюкоза не может проникнуть в эти клетки, отсутствие инсулина снимает ингибирование липаз, что приводит к увеличению расщепления хранимых триглицеридов и мобилизации жирных кислот.

Человек словно голодает, хотя ест много. Потеря жировых отложений организма приводит к худобе молодых диабетиков или лиц с запущенным диабетом. Состояние тканей и организма, характерное скорее для недоедания, в присутствии высокого уровня сахара в крови, – причина, по которой диабет называют болезнью "голода в разгар изобилия", а инсулин называют "гормоном изобилия".

Взросший уровень кетонов крови и кетоацидоз могут привести к коме. Мобилизация жирных кислот обеспечивает готовым источником топлива энергетически бедные сердечную и мышечную ткани. Тем не менее, чрезмерная продукция жирных кислот приводит к образованию *кетокислот* (*кетоновых тел*), особенно в печени. Кетонные тела попадают в кровь, вызывая *кетоз* и *кетоацидоз*. Кроме того, кетонные тела выводятся с мочой, только ухудшая *осмотический диурез*, вызванный глюкозой (см. ниже). При отсутствии лечения метаболический ацидоз и кетоацидоз подавляют функции высшей нервной системы, вызывая кому. В конечном счете угнетение дыхательных центров головного мозга приводит к смерти.

Глюкозурия является следствием гипергликемии. Почки полностью реабсорбируют отфильтрованную глюкозу, так что моча обычно не содержит сахара. При гипергликемии, если уровень глюкозы превышает 170 мг глюкозы / 100 мл плазмы, реабсорбционная способность почек превышена. Дополнительная глюкоза попадает в мочу. Одним из хорошо известных признаков сахарного диабета и дефицита инсулина является наличие сахара в моче (*глюкозурия*).

Полиурия и полидипсия являются следствием глюкозурии. Избыток глюкозы в моче вызывает *осмотический диурез* (избыток воды в моче) и *полиурию* (избыточное производство мочи). Полиурия приводит к снижению объема плазмы и увеличению осмолярности плазмы, что приводит к активации центров жажды гипоталамуса и чрезмерному употреблению воды (*полидипсия*). Лица с диабетом страдают частым мочеиспусканием и вынуждены недосыпать, чтобы напиваться по ночам. Чрезмерная потеря воды может привести к серьезному обезвоживанию и *осмотическому шоку*, который чередует необратимыми повреждениями головного мозга, комой и смертью.

ДВА ТИПА САХАРНОГО ДИАБЕТА.

Диабет является распространенным метаболическим заболеванием, от которого в начале 1990-х в Соединенных Штатах страдало 15 миллионов

человек (6% от тогдашнего населения). В настоящее время признаны два типа диабета: *ювенальный тип* (тип I) и *зрелый тип* (тип II).

Сахарный диабет I типа характеризуется дефицитом инсулина. Тип I (*инсулин-зависимый сахарный диабет*) начинается главным образом в подростковом возрасте в результате аутоиммунного разрушения инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы. Он составляет 10% от всех случаев диабета и демонстрирует низкую семейную ассоциацию. При ювенальном диабете проявляются все признаки и симптомы дефицита инсулина. Если его не лечить, он может привести к летальному исходу из-за *кетоацидоза* и *дегидратационного шока*. Лечение включает в себя регулярные инъекции инсулина перед едой, правильное питание и планирование еды и физических упражнений.

Сахарный диабет II типа характеризуется резистентностью к инсулину. Диабет II типа (*инсулиннезависимый сахарный диабет*) встречается в 10 раз чаще, чем I тип, и встречается в основном у взрослых старше 40 лет. Это отчасти связано с увеличением жира в организме, так как у чувствительных людей болезнь часто проявляется при длительном ожирении. Тип II показывает сильную семейную ассоциацию, в частности – с семейным ожирением. На самом деле, тип II, как полагают, можно предотвратить или отсрочить, если содержание жира в организме поддерживать на низком уровне. Тип II характеризуется *резистентностью к инсулину*, так как уровень инсулина в крови может быть даже выше, чем обычно. Устойчивость к инсулину может быть связана с уменьшением числа инсулиновых рецепторов в мышечных и жировых клетках в ответ на чрезмерное и длительное производство инсулина. Число мембранных переносчиков глюкозы также заметно снижается. Это условие может быть ограничено увеличением потребления углеводов, увеличением секреции инсулина, а также гипертрофией жировых клеток в течение длительного периода времени (годы).

Сахарный диабет II типа включает в себя гипергликемию и глюкозурию, но не кетоацидоз. Так как инсулин в плазме крови является неэффективным, при диабете II типа развиваются признаки, аналогичные полному дефициту инсулина, такие как гипергликемия, глюкозурия, полидипсия и потеря веса. Не проявляются только кетоз и кетоацидоз. Хотя людей с диабетом II типа можно лечить с помощью дополнительного инсулина, простое снижение веса (снижение содержания жира тела) часто устраняет симптомы на ранних стадиях. В более поздних стадиях, однако, может стать необходимостью применение оральных гипогликемических препаратов и инсулина.

Нервные и сосудистые повреждения при отсутствии лечения диабета. Отсутствие лечения сахарного диабета II типа вызывает повреждения нервов и сосудов, что приводит к нейропатии, слепоте, атеросклерозу, сердечным приступам, болезни почек и гангрене. Механизмы этих патологий неизвестны; причинами могут быть повышенная *гликация* – т.е. неферментативное связывание глюкозы с различными белками организма – и повышенное образование *сорбита* ткани.

Инсулиновая терапия имеет жизненно важное значение для диабетиков I типа и полезна для диабетиков II типа на более поздних стадиях. Цепь аномальных событий, наблюдаемых у пациентов-диабетиков, может быть остановлена и обращена в некоторой степени с помощью регулярного лечения экзогенным инсулином. Сейчас доступен человеческий инсулин, синтезируемый бактериями с помощью биоинженерных технологий. Правильная диета и планирование питания имеют важное значение. Физические упражнения, путем мобилизации переносчиков глюкозы, способствуют усилению утилизации глюкозы, что, в свою очередь, снижает потребность в инсулине и уменьшает накопление жира.

ЗАДАНИЯ: Используйте фиолетовый для А, красный – для В, желтый – для Г. Используйте темный цвет для I.
1. Начните с окраски названия "Голодание..." и мембраны сократительной клетки в верхнем левом углу. Затем начните с номера 1 в сторону

уровня глюкозы в верхней части страницы и следуйте нумерации. Было бы полезно покрасить всю глюкозу (В), кетонные тела (I) и молекулы воды (I) на иллюстрациях.

2. Ниже покрасьте тест на толерантность к глюкозе.

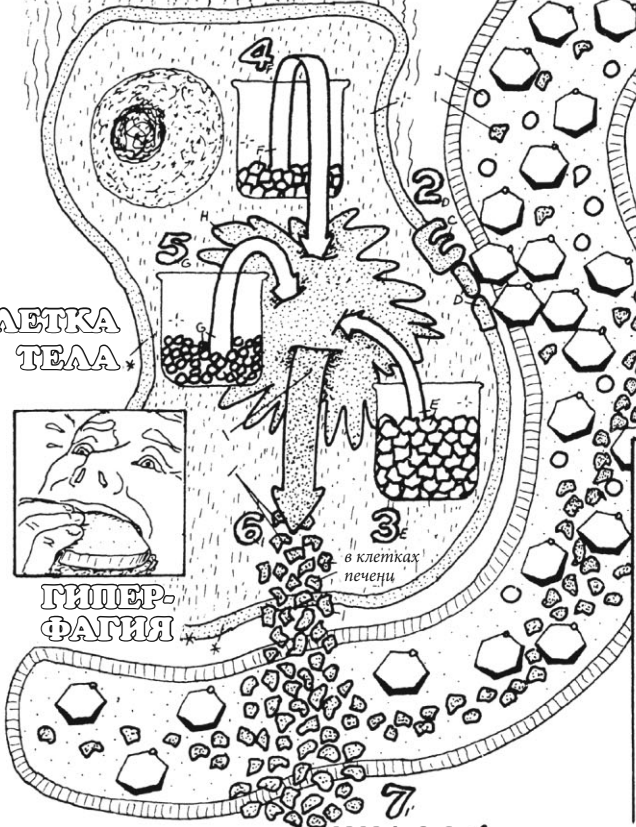
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ:

ГОЛОДАНИЕ В РАЗГАР ИЗОБИЛИЯ



- КАПИЛАРА
- ГЛЮКОЗА
- ИНСУЛИНОВЫЙ РЕЦЕПТОР
- ВХОДНЫЕ ВОРОТА ГЛЮКОЗЫ
- ЗАПАСЫ ГЛИКОГЕНА
- ЗАПАСЫ ЖИРА
- ЗАПАСЫ БЕЛКА
- ОБМЕН ВЕЩЕСТВ
- КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА
- ВОДА
- НЕФРОН ПОЧЕК

КЛЕТКА ТЕЛА



АЦИДОЗ
КЕТОЗ
КОМА
СМЕРТЬ

ПРЕВЫШЕННЫЕ УРОВНИ

КЕТОНУРИЯ
ПОЛИУРИЯ
ГЛЮКОЗУРИЯ

ДЕГИДРАТАЦИЯ



КЕТОАЦИДОЗ

При гипергликемии (1), вызванной дефицитом инсулина, проникновение глюкозы в жировые и мышечные клетки блокируется (2). Клетки с недостатком глюкозы начинают использовать свои собственные запасы гликогена (3), жир (4) и белок (5) для получения энергии. Снижение уровня глюкозы в центрах голода-насыщения гипоталамуса приводит к перееданию (гиперфагии). Расщепление излишних жирных кислот приводит к образованию кетоновых тел в печени (6), в результате чего появляются запах ацетона изо рта, кетонемия и повышенная кислотность крови (7) (кетоз). При отсутствии лечения кетоз вызывает кому и смерть.

При гипергликемии почечные каналцы не могут реабсорбировать избыток отфильтрованной глюкозы (8). Лишняя глюкоза попадает в мочу (глюкозурия) (9) и вызывает осмотический диурез (полиурия) (10). Полиурия снижает количество воды в плазме, что приводит к жажде и вынужденному чрезмерному питью (полидипсия) (11). При отсутствии лечения последуют дегидратация, осмотический шок и смерть.

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ

Люди с дефицитом инсулина или с диабетом имеют более высокий уровень сахара в крови натощак. Когда пациенты получают порцию глюкозы после голодания (тест толерантности к глюкозе), уровень глюкозы в крови увеличивается до гораздо более высокого уровня и снижается за гораздо более длительный срок, чем у здоровых людей.



Надпочечники – это парные эндокринные органы, расположенные над почками и связанные с подготовкой и защитой организма в борьбе со стрессом. Каждый надпочечник состоит из двух отдельных *эндокринных желез*: *внешней коры надпочечников* и *внутреннего мозгового вещества надпочечников*. Две железы имеют различное эмбриональное происхождение, структуру и гормональную секрецию, но по отношению к реакции на стресс их функции совместны и следуют общей цели.

Мозговое вещество надпочечников – часть симпатической нервной системы. Мозговое вещество надпочечников – на самом деле видоизмененный *симпатический ганглий*. Секреторные клетки мозгового вещества надпочечников, называемые *хромаффинными* клетками, эквивалентны *постганглионарным симпатическим* нейронам, которые потеряли свои аксоны (разворот 29). Регуляция гормонов мозгового вещества надпочечников тесно связана с активацией симпатической нервной системы.

Катехоламины синтезируются из аминокислоты тирозина. Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников содержат секреторные пузырьки, *заполненные адреналином (А) и норадреналином (НА)*. Эти биогенные *амины*, вместе именуемые *катехоламинами*, синтезируются из аминокислоты *тирозина* посредством нескольких ферментативных химических реакций в хромаффинных клетках следующим образом: тирозин → ДОФА → дофамин → норадреналин → адреналин. Тирозин может быть пищевого происхождения или синтезироваться из фенилаланина.

Два типа хромаффинных клеток секретируют адреналин и норадреналин. А и НА выделяются из различных типов хромаффинных клеток. У человека 80% от общего объема производства катехоламинов составляют А и 20% – НА, что отражает более широкую популяцию А-клеток. Дофамин и опиоидный пептид *эндорфин* также выделяются из мозгового вещества надпочечников. Эндорфин может проявлять антистрессовые анальгетические (обезболивающие) эффекты, но функция секретируемого дофамина на периферии не известна.

СИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА РЕГУЛИРУЕТ МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО НАДПОЧЕЧНИКОВ

Стимуляция симпатической нервной системы увеличивает секрецию адреналина и норадреналина. Секреция А и НА находится под контролем симпатической нервной системы. Во время интенсивных разрядов симпатической нервной системы *преганглионарные* нервы от спинного мозга стимулируют хромаффинные клетки к высвобождению А и НА. Интенсивная активация симпатической нервной системы происходит во время эмоциональных состояний, таких как страх и волнение или стрессовой и напряженной мышечной работы (бег, физические нагрузки и борьба).

Гипоталамус регулирует ответы симпатической нервной системы и мозгового вещества надпочечников. Гипоталамус, среди прочего, является высшим центром симпатической регуляции (развороты 85; 107). Во время волнения и стресса различные области мозга активируют *гипоталамус*. Возбуждающие волокна из гипоталамуса спускаются по спинному мозгу, стимулируя *преганглионарные симпатические* нейроны. Эти нейроны высвобождают *ацетилхолин* в симпатических ганглиях, стимулируя *постганглионарные* нейроны. Волокна этих нейронов иннервируют внутренние органы и кожу, высвобождая для своих целей НА. В случае мозгового вещества надпочечника, длинное *преганглионарное* волокно (через чревной нерв) стимулирует хромаффинные клетки (*постганглионарные* нейроны без отростков), чтобы высвободить катехоламины непосредственно в кровь.

РОЛЬ КАТЕХОЛАМИНОВ В РЕАКЦИИ "БОРЬБА ИЛИ БЕГСТВО"

Гормоны А и НА помогают подготовить организм к стрессовым ситуациям, таким как "борьба или бегство", требующим физических нагрузок. Нагрузки также могут вызывать подобные ответы. Давайте рассмотрим человека, который выполняет быстро какую-то работу.

Возрастающая сердечная активность и кровяное давление. Необходимость увеличения количества кислорода и питательных веществ, чтобы питать мышцы, требуют повышенной доставки крови сердцем. Таким образом, минутный объем (частота сердечных сокращений и сердечный выброс) должен быть увеличен (разворот 44), чтобы удовлетворить этот спрос.

Вазодилатация, вазоконстрикция и бронхиолярная дилатация. Для того, чтобы увеличить приток крови к сердцу и мышцам, кровеносные сосуды, ведущие к ним (артериолы) должны быть расширены, в то время как ведущие к коже и внутренним органам – сужены, чтобы уменьшить приток крови к этим органам и направить кровь туда, где она наиболее необходима (мышцы и сердце). В то же время, дыхательная активность должна быть увеличена, а бронхиолы легких – расширены, чтобы поставлять больше кислорода к тканям и удалять больше углекислого газа из них.

НА и А вызывают системные и метаболические реакции. Все эти реакции вызваны различными эффектами А и НА, действующими на органы-мишени. А действует в основном на сердце, вызывая повышение как частоты сокращений, так и его сердечный выброс. НА действует на артериолы во внутренних органах, чтобы вызвать их вазоконстрикцию. Это увеличивает периферическое сопротивление и системное артериальное давление. Уменьшение кровотока ко внутренним органам является причиной направленности крови к мышцам и сердцу. Такая дифференциальная реакция происходит потому, что сердце содержит в основном β-рецепторы, которые связываются преимущественно с А, а внутренние артериолы имеют β-рецепторы, которые связываются с НА. Гладкие мышцы бронхиол и таких артериол сердца и мышц содержат β-рецепторы. Эти рецепторы при активации А расслабляют гладкие мышцы бронхиол, вызывая вазодилатацию в сердце и мышцах и дилатацию в бронхиолах легких.

Реакции возбуждения, обмена веществ и зрачков. Метаболически организм требует повышенной поддержки питательными веществами во время физического стресса. А увеличивает распад гликогена в печени и липолиз жира в адипозной ткани, мобилизуя широкий диапазон топливных веществ (глюкоза и жирные кислоты). И, наконец, катехоламины действуют на мозг, чтобы увеличить возбуждение, бодрость и возбудимость. Они также действуют на радужную оболочку глаза, чтобы расширить зрачок, что позволяет проникать большему количеству света в глаза, увеличивая периферическое зрение.

КЛЕТочный МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ

Адреналин и норадреналин связываются с α и β адренорецепторами. Катехоламины оказывают разнообразные влияния на их клетки-мишени посредством связывания со специфическими *адренорецепторами* на мембранах их клеток-мишеней. Известны два основных типа адренергических рецепторов: α и β. НА связывается главным образом с α-рецепторами, в то время как А может связываться с обоими типами. Конкретные реакции органов-мишеней на каждый из этих двух катехоламинов зависит от вида и числа рецепторов, присутствующих в клетках организма. Кроме того, поскольку симпатические нервные волокна высвобождают только норадреналин, они, как правило, главным образом нужны для активации α-рецепторов. Секрет мозгового вещества надпочечников, будучи смесью обоих катехоламинов, как правило, активирует оба типа рецепторов. Многие препараты, которые изменяют функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, оказывают свое влияние на α и β-рецепторы. В последнее время были найдены дополнительные подтипы β-рецепторов.

Эффекты опосредованы внутриклеточными вторичными посредниками. Активация этих рецепторов связана с внутриклеточными вторичными посредниками, такими как цАМФ и кальций, а также фосфорилированием специфических функциональных белков внутри клетки-мишени.

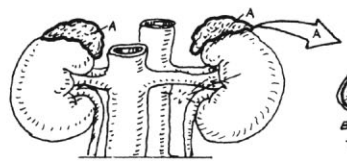
ЗАДАНИЯ: Используйте красный для К и яркие цвета – для С и D .

1. Начните с материала в верхней панели.
2. Покрасьте среднюю часть. Обратите внимание на четыре входа из головного мозга в левом верхнем углу.

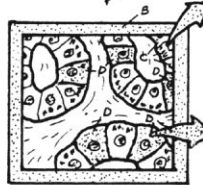
3. В нижней панели, покрасьте каждый реакцию на катехоламины и их соответствующие номера или буквы в иллюстрациях, используя два цвета, обозначающие норадреналин (D) и адреналин (C).

НАДПОЧЕЧНИКИ

МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО НАДПОЧЕЧНИКОВ



КАТЕХОЛАМИНЫ АДРЕНАЛИН (А)



Мозговое вещество надпочечника, внутренняя часть надпочечника, является частью симпатической нервной системы. Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников секретируют НА и А (катехоламины). Эти гормоны получают из аминокислоты тирозина, которая может быть синтезирована из фенилаланина. А и НА хранятся в пузырьках в А и НА клеточных типах и секретируются в ответ на стрессы, которые активируют симпатическую систему. А составляет 80% секреции.

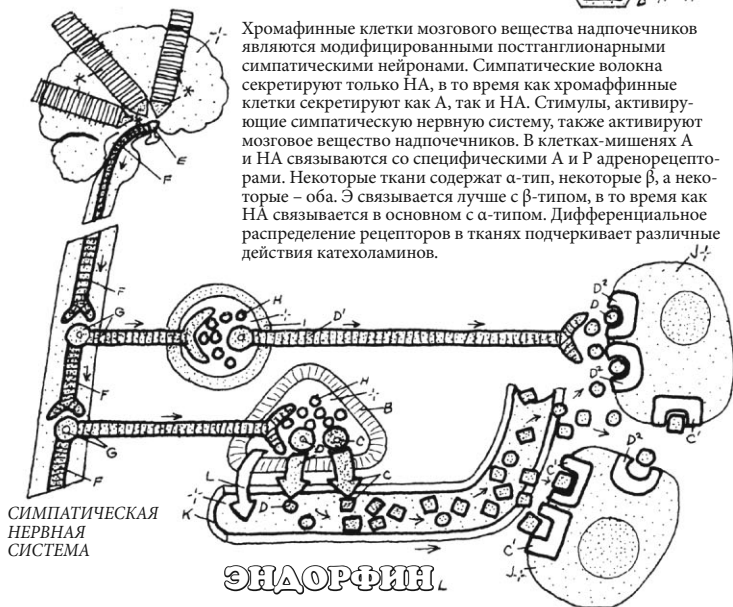
Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников являются модифицированными постганглионарными симпатическими нейронами. Симпатические волокна секретируют только НА, в то время как хромаффинные клетки секретируют как А, так и НА. Стимулы, активирующие симпатическую нервную систему, также активируют мозговое вещество надпочечников. В клетках-мишенях А и НА связываются со специфическими А и Р адренорецепторами. Некоторые ткани содержат α-тип, некоторые β, а некоторые – оба. Э связывается лучше с β-типом, в то время как НА связывается в основном с α-типом. Дифференциальное распределение рецепторов в тканях подчеркивает различные действия катехоламинов.

ГОЛОВНОЙ МОЗГ/ГИПОТАЛАМУС СПИНОЙ МОЗГ:

- ПРЕГАНГАИОНАРНЫЙ НЕЙРОН:
- АЦЕТИЛХОЛИН_H
- СИМПАТИЧЕСКИЙ ГАНГЛИЙ:
- ПОСГАНГАИОНАРНЫЙ НЕЙРОН:
- НОРАДРЕНАЛИН_D
- КЛЕТКА-МИШЕНЬ:
- АЛЬФА-РЕЦЕПТОР_D
- БЕТА-РЕЦЕПТОР_C

МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО НАДПОЧЕЧНИКОВ:

- АДРЕНАЛИН_C
- НОРАДРЕНАЛИН_D
- КРОВЕНОСНЫЙ СОСУД_K



СИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

ЭНДОРФИН

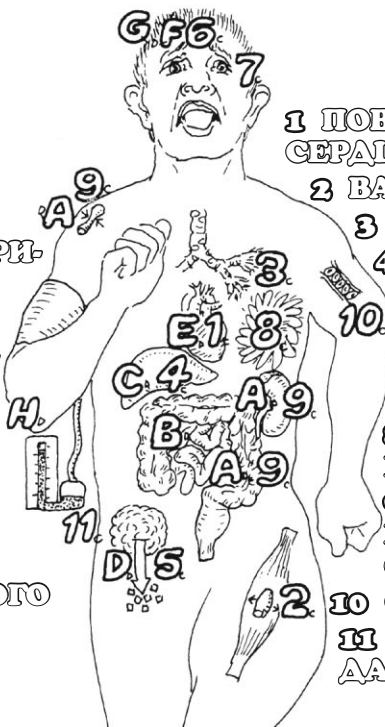
БЕГСТВО, АРАКА ИЛИ СОСТЯЗАНИЯ

ЭФФЕКТЫ НОРАДРЕНАЛИНА

- A** ВАЗОКОНСТРИКЦИЯ В КОЖЕ, ПОЧКАХ, ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ И СЕЛЕЗЕНКЕ.
- B** Понижение пищеварительной активности.
- C** ГЛИКОГЕНОЛИЗ.
- D** ЛИПОЛИЗ (МОБИЛИЗАЦИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ).
- E** ПОВЫШЕНИЕ АКТИВНОСТИ СЕРЦА.
- F** ПРОБУЖДЕНИЕ И ВОЗБУЖДЕНИЕ.
- C** ПИЛОЭРЕКЦИЯ.
- H** ПОВЫШЕНИЕ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ.

ЭФФЕКТЫ АДРЕНАЛИНА

- 1** ПОВЫШЕННАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРЦА.
- 2** ВАЗОДИЛАТАЦИЯ В МЫШЦАХ.
- 3** ДИЛАТАЦИЯ БРОНХИОЛ.
- 4** ГЛИКОГЕНОЛИЗ.
- 5** ЛИПОЛИЗ.
- 6** ПРОБУЖДЕНИЕ И ВОЗБУЖДЕНИЕ.
- 7** РАСШИРЕНИЕ ЗРАЧКОВ.
- 8** ПОВЫШЕНИЕ БАЗАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА.
- 9** ВАЗОКОНСТРИКЦИЯ КОЖНЫХ, ПОЧЕЧНЫХ И ПРОЧ. СОСУДОВ.
- 10** СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ.
- 11** ПОВЫШЕНИЕ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ.



Надпочечники – это две эндокринных железы в одной. Внутренняя железа, мозговое вещество надпочечников, была рассмотрена на развороте 125. Здесь мы представим кору надпочечников, источник *кортикостероидных гормонов*, которые необходимы для жизни, а затем сосредоточимся на регуляции и функциях гормона альдостерона.

Кора надпочечников имеет три зоны, каждая из которых секретирует свои гормоны. Кора надпочечников имеет три зоны, каждая из которых секретирует свой тип стероидных гормонов с различными функциями. Наиболее удаленная от центра зона (*клубочковая зона*) секретирует гормон *альдостерон*. Альдостерон – это *минералокортикоид*, участвующий в регуляции солей плазмы (натрия и калия), *кровенного давления и объема крови*. Средняя зона (*пучковая зона*) секретирует *глюкокортикоидные* гормоны, главным образом кортизол, который регулирует метаболизм глюкозы, особенно в периоды стресса (разворот 127). Самая внутренняя зона коры (*сетчатая зона*) секретирует *половые стероиды*, в основном андрогены (разворот 128). На этом развороте мы остановимся на альдостероне и его участии в солевом балансе и регуляции кровяного давления.

НАТРИЙ И КАЛИЙ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫ

Натрий является основным электролитом плазмы и внеклеточной жидкости. Натрий является чрезвычайно важным для функций возбудимости клеточных мембран, особенно нервной и мышечной ткани (развороты 10; 11; 15–18). Уровень натрия также критически важен для регуляции плазмы и объема внеклеточной воды и кровяного давления. Так как снижение уровня натрия опасно для функций организма, целый ряд факторов, в том числе гормон альдостерон, регулируют уровень натрия в плазме в случае, если он падает ниже нормального уровня (~140 ммоль/л).

Калий является основным внутриклеточным электролитом. Изменение во внеклеточной концентрации калия заметно влияют на мембранный потенциал покоя всех клеток организма, и тем самым внутриклеточная концентрация калия сама по себе является критически важной для клеточных ферментов и синтеза белка. Аномальное повышение уровня калия в плазме нарушает функции сердца и головного мозга, что может быть смертельным. Поэтому уровень калия в плазме крови поддерживается на низком уровне, в соответствующих пределах (~4 ммоль/л).

ВЛИЯНИЕ И РЕГУЛЯЦИЯ АЛЬДОСТЕРОНА

Альдостерон регулирует уровень натрия и калия в плазме, воздействуя на почечные каналцы. На самом деле, отсутствие альдостерона, например, после удаления надпочечников (адреналэктомия), приводит к летальному исходу, если не проводится надлежащее лечение с помощью гормонов или солевой терапии. Альдостерон действует главным образом на клетки почечных каналцев, стимулируя их к синтезу новых белковых молекул. Действуя в качестве ферментов или переносчиков, эти белки усиливают транспорт натрия в каналцах (реабсорбцию) из просвета почечных каналцев в плазму. Действие альдостерона на натрий косвенно снижает уровень калия в плазме, способствуя секреции калия в почечных каналцах, тем самым уменьшая его уровень (развороты 65; 69).

Снижение натрия и увеличение калия способствует высвобождению альдостерона. Эти условия могут возникнуть при изменении в питании или кишечном всасывании этих электролитов. Кроме того, потеря крови, приводящая к снижению объема крови и артериального давления (например, во время геморрагии), является сильным стимулом для высвобождения альдостерона. Повышенный уровень калия оказывает выраженное и быстрое воздействие на секрецию альдостерона, так как калий действует непосредственно на клетки клубочковой зоны. В отличие от этого, механизм, с помощью которого уменьшение уровня натрия стимулирует

высвобождение альдостерона, протекает медленно, так как он включает в себя несколько этапов, как это описано ниже.

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА РЕГУЛИРУЕТ АЛЬДОСТЕРОН

Ряд пептидных гормонов, включающий в себя ренин и ангиотензины I и II, регулирует секрецию альдостерона. Снижение артериального давления, вызванное сниженным поглощением натрия, или кровопотерей (геморрагией), определяется сенсорами в почечных артериолах, прилегающих к *юкстагломерулярному аппарату*, стимулируя их к высвобождению *ренина*, белкового гормона. Ренин действует как фермент, разделяющий большой полипептид под названием *ангиотензиноген*, который секретируется в печени и обычно циркулирует в крови. Полученный меньший полипептид, называемый *ангиотензин I*, быстро превращается в еще меньший пептид под названием *ангиотензин II*, который с кровью циркулирует через легкие и некоторые другие ткани. *Ангиотензин-превращающий фермент* (АПФ) в капиллярах этих тканей отвечает за окончательное изменение. Контроль этого фермента в настоящее время представляет большой интерес для исследователей сердечно-сосудистых заболеваний.

Ангиотензин II высвобождает альдостерон, который увеличивает реабсорбцию натрия в почечных каналцах. Ангиотензин II действует на клетки клубочковой зоны, стимулирующие секрецию альдостерона. Альдостерон действует на почечные каналцы, усиливая реабсорбцию натрия. Повышенный уровень натрия в плазме увеличивает осмолярность плазмы и кровяное давление. В добавок, после того, как реабсорбция натрия восстанавливает воду в плазме, объем крови и кровяное давление, происходит обязательная повышенная реабсорбция воды. Данные влияния альдостерона на объем крови и кровяное давление развиваются медленно, занимая часы; тем не менее, эти реакции более длительны и стабильны по сравнению с направленным действием ангиотензина II на вазоконстрикцию (см. ниже). Альдостерон также увеличивает уровень натрия в плазме путем повышения реабсорбции натрия спонными и потовыми железами.

Ангиотензин также увеличивает кровяное давление путем прямой вазоконстрикции артериол. Чтобы непосредственно поднять кровяное давление, ангиотензин II связывается с *ангиотензиновыми рецепторами* гладкомышечной ткани артериол, вызывая вазоконстрикцию, что, в свою очередь, приводит к увеличению периферического сопротивления. Эти условия быстро повышают артериальное давление (разворот 47).

Калий стимулирует высвобождение альдостерона. Повышенный уровень калия в плазме, как уже упоминалось, непосредственно стимулирует высвобождение альдостерона клетками клубочковой зоны. Альдостерон понижает уровень калия в плазме за счет увеличения секреции этого иона в моче. В почечных каналцах калий секретируется в обмен на натрий, который затем реабсорбируется (разворот 65).

Отсутствие альдостерона может привести к смерти. Функция участия альдостерона в регуляции баланса натрия и калия является настолько существенной, что потеря надпочечников приводит к смерти, если нет заместительной терапии и потребления повышенного количества поваренной соли и воды. Потеря надпочечников приводит к потере альдостерона. Потеря альдостерона увеличивает потерю натрия с мочой, что, в свою очередь, снижает уровень натрия и повышает уровень калия в плазме. Эти условия приводят к серьезным нарушениям в сердце и головном мозгу, а также к обезвоживанию и шоку. Известно, что крысы с надпочечниковой недостаточностью резко увеличивают потребление соли. Предположительно, повышенная потребность в соли возникает в результате увеличения вкусового солевого порога. Альдостерон является одной из причин, по которой кора надпочечников имеет столь важное значение для жизни.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для Е, очень светлые тона – для А, В и С.

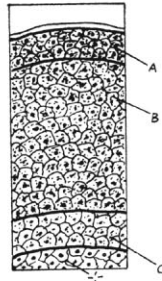
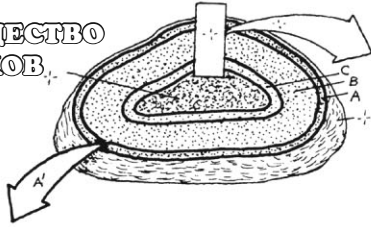
1. Начните с зон коры надпочечников.
2. Перейдите к разделу "Альдостерон: Контроль натрия" и проследите этапы от первоначального снижения объема

крови и давления (и потери натрия) к реабсорбции натрия в нижней части страницы.

3. Раскрасьте раздел "Альдостерон: Контроль калия" и схематическое изображение нефрона почки в нижнем правом углу, суммируя эффекты альдостерона на натрий и калий.

КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО
НАДПОЧЕЧНИКОВ

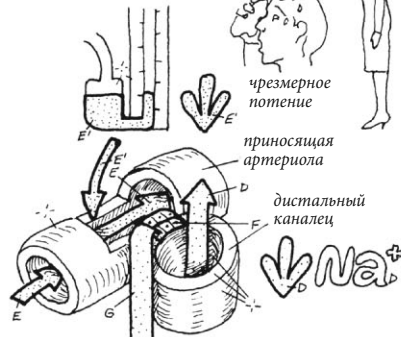


- КАУБОЧКОВАЯ ЗОНА^A**
МИНЕРАЛОКОРТИКОИД^{A1}
АЛЬДОСТЕРОН^{A1}
- ПУЧКОВАЯ ЗОНА^B**
ГЛЮКОКОРТИКОИД^{B1}
КОРТИЗОЛ^{B1}
- СЕТЧАТАЯ ЗОНА^C**
ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ^{C1}
АНДРОГЕН^{C1}
ЭСТРОГЕН^{C2}

АЛЬДОСТЕРОН^{A1} КОНТРОЛЬ НАТРИЯ^B

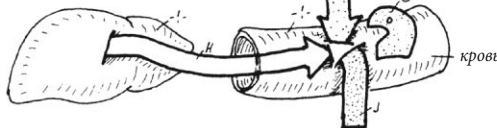
Альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия в почечных канальцах, повышая уровень натрия в плазме и приводя к увеличению количества воды в крови, объема крови и кровяного давления. Снижение уровня натрия или кровяного давления обнаруживается юкстагломерулярным аппаратом, стимулирующим высвобождение ренина в кровь. Ренин действует как фермент, преобразующий ангиотензиноген секретируемый печенью в более короткий полипептид, ангиотензин I. Далее в легких ангиотензин I превращается в более короткий и сильнеедействующий пептид, ангиотензин II.

ЮКСТА- ГЛОМЕРУЛЯРНЫЙ АППАРАТ^F



РЕНИН^G

АНГИОТЕНЗИНОГЕН^H

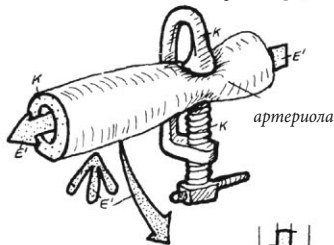


АНГИОТЕНЗИН I^I

ФЕРМЕНТАТИВ-
НАЯ РЕАКЦИЯ

АНГИОТЕНЗИН II^K

ВАЗОКОНСТ-
РИКЦИЯ^K
(БЫСТРАЯ
РЕАКЦИЯ)^K



АЛЬДО-
СТЕРОН^{A1}

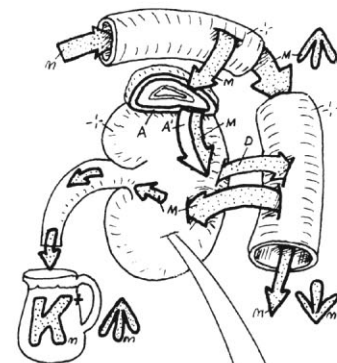


РЕАБСОРБЦИЯ^B

(МЕДЛЕННАЯ
РЕАКЦИЯ)

АЛЬДОСТЕРОН^{A1} КОНТРОЛЬ КАЛИЯ^M

Альдостерон снижает уровень калия в плазме. Увеличение уровня калия обнаруживается корой надпочечников, стимулирующей высвобождение альдостерона. Альдостерон воздействует на почки, чтобы увеличить выделение калия с мочой путем обмена калия с натрием, который реабсорбируется в канальцах. Ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию, повышая кровяное давление.

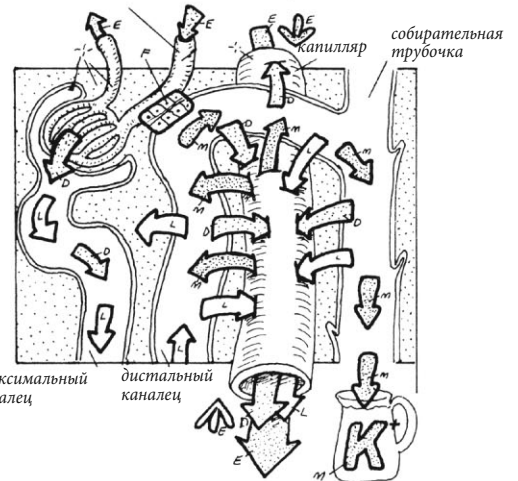


ЭКСКРЕЦИЯ^M

ПОЧКИ

НЕФРОН

принносящая артериола



проксимальный
каналец

дистальный
каналец

собирающая
трубочка

Кортизол является главным стероидным гормоном, секретируемым клетками средней части коры надпочечников человека (пучковой зоны), выполняющим различные жизненно необходимые функции в организме.

Кортизол способствует глюконеогенезу и повышает уровень глюкозы в крови. Самое известное действие кортизола – это повышение поставок глюкозы в крови для тканей, главным образом головного мозга и сердца. Он действует, способствуя катаболизму белков и стимулируя превращение аминокислот в глюкозу (глюконеогенез). Глюконеогенез протекает главным образом в печени. Именно из-за роли в углеводном обмене кортизол и подобные ему стероиды называются "глюкокортикоидами".

Кортизол, секретируемый в ответ на различные стрессовые ситуации, имеет жизненно важное значение. Кортизол проявляет множество других эффектов в организме. Наряду с глюконеогенезом, многие из них тесно связаны с реакцией организма на различные стрессовые ситуации. Некоторые из этих реакций носят краткосрочный характер, реализуемый благодаря высвобождению катехоламинов из мозгового вещества надпочечников. Эффекты кортизола в ответ на стресс проявляются независимо от мозгового вещества надпочечников и длятся дольше. Так как кортизол настолько важен в защите организма от вредных и травматических стрессов, он является жизненно необходимым. Животные и люди с адреналэктомией могут погибнуть, если подвергнутся внезапным, неожиданным стрессам.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ КОРТИЗОЛА

Стресс вызывает высвобождение КРГ и АКТГ из гипоталамуса и гипофиза. Многие стрессовые условия (холод, голодание, снижение кровяного давления, геморрагии, хирургические вмешательства, инфекции, боль от ран и переломов, воспаления, тяжелые тренировки и даже эмоциональные травмы) могут воздействовать на мозг и привести к высвобождению КРГ (кортикотропин-рилизинг-гормона) из гипоталамуса в гипофизарный кровоток. КРГ стимулирует высвобождение АКТГ (адренотропного гормона, кортикотропина), полипептидного гормона, из клеток-кортикофоров передней доли гипофиза.

АКТГ стимулирует секрецию кортизола из коры надпочечников. АКТГ циркулирует в крови и действует на пучковую зону коры надпочечников, стимулируя синтез и высвобождение кортизола. После того как уровень кортизола достаточно высок, секреция КРГ и АКТГ уменьшается за счет эффекта отрицательной обратной связи кортизола на гипоталамус. Это снижает уровень кортизола до нормального исходного уровня. Когда стресс является хроническим, мозг перекрывает этот контроль. Продолжительная стимуляция пучковой зоны АКТГ приводит к гипертрофии (избыточному росту) этой области и увеличению коры надпочечников. Другие зоны остаются неизменными.

Эффекты кортизола и катехоламинов синергичны. Во многих случаях кратковременных реакций на стресс из надпочечников выделяются как кортизол, так и катехоламины. Повышенный выброс кортизола происходит быстро, в течение нескольких минут. Несмотря на то, что эффекты катехоламинов в этих случаях хорошо известны, эффекты кортизола – нет. Кортизол может способствовать действиям катехоламинов. Например, вазоконстрикция и эффекты катехоламинов, мобилизующие жирные кислоты, заметно снижаются при отсутствии кортизола.

ЭФФЕКТЫ КОРТИЗОЛА В ОТВЕТ НА СТРЕСС

Выброс кортизола является физиологической адаптацией к стрессу. Наиболее известны эффекты кортизола в содействии долгосрочной метаболической адаптации. Эта адаптация, необходимая для улучшения защиты, способствует восстановлению тканей и заживлению ран, обеспечивая их питательными веществами в виде глюкозы и аминокислот.

Во время стресса кортизол помогает обеспечивать головной мозг и другие потребляющие глюкозу органы эндогенной глюкозой. Рассмотрим, например, раненое животное, искалеченное из-за сломанных костей, или человека, имеющего несчастье дрейфовать посреди моря, преодолевая голод, усталость, солнечные ожоги, беспокойство и отчаяние (стрессовые состояния). Прием пищи отсутствует, запасы гликогена в печени и мышцах быстро исчерпываются, угрожая бесперебойному поступлению глюкозы в мозг и сердце. Это может иметь катастрофические последствия, так как при нормальных условиях головной мозг практически полностью для своих энергетических потребностей использует только глюкозу. Кроме того, травмированным тканям, подвергающимся регенерации и восстановлению, необходимы поставки аминокислот в достаточном количестве. Мобилизующие аминокислоты и глюконеогенетические эффекты кортизола играют важную роль в борьбе с этими недостатками, связанными со стрессом.

Кортизол способствует катаболизму белков и превращению аминокислот в глюкозу. Кортизол воздействует на мышечную, костную и лимфатическую ткани, стимулируя катаболизм их лабильных запасов белка. Мобилизованные аминокислоты попадают в кровотоки и доставляются в печень, где они деаминируются (лишаются аминогруппы) и преобразуются в глюкозу (глюконеогенез). Кортизол также стимулирует синтез глюконеогенетических ферментов в печени, чтобы стимулировать глюконеогенез. вновь образованная глюкоза поступает в кровь и обеспечивает достаточный запас топлива для мозга и сердца. Кортизол также уменьшает поглощение глюкозы мышечной тканью, оставляя ее для мозга и сердца.

Аминокислоты также используются для восстановления тканей. Не все аминокислоты, высвобожденные в результате катаболизма тканей, используются для глюконеогенеза; некоторые из них направляются к тканям, которые нуждаются в них для восстановления и регенерации. Другие используются печенью для синтеза белков крови, необходимых для выживания. Под влиянием кортизола и катехоламинов, разрушаются триглицериды жировых клеток, и мобилизуются жирные кислоты. Последние могут быть использованы мышцами, сердцем и печенью (но не мозгом) для производства энергии.

Чрезмерный уровень кортизола может вызвать некоторые стрессовые заболевания. При хроническом стрессе избыток кортизола может вызывать пагубные и вредоносные эффекты. Так, после тяжелого и продолжительного стресса возникают атрофия лимфатических узлов, уменьшение белых клеток крови (снижение иммунитета), гипертония и сосудистые нарушения, и, возможно, язва желудка.

Высокие дозы кортизола обладают терапевтическими эффектами. Большие дозы кортизола (фармакологические дозы) оказывают терапевтическое действие на воспаленные ткани, полученные в результате ран, аллергии или ревматоидного артрита (заболевание суставов). Неизвестно, каким образом действуют эти фармакологические эффекты кортизола или происходят ли они во время "физиологической" защиты.

Кортизол проявляет суточный цикл секреции. Обычно секреция кортизола представляет собой суточный (ежедневный) цикл, наиболее высокая скорость секреции в первой половине дня и наиболее низка – в вечернее время. Этот суточный цикл регулируется центрами в гипоталамусе и не зависит от стресса (разворот 107).

Побочные эффекты кортизола. Некоторые эффекты кортизола являются "побочными". Например, кортизол должен присутствовать для реализации влияния глюкагона и гормона роста, чтобы те могли оказывать свои действия на печень (гликогенолиз) и жировую ткань (липолиз) и катехоламины, чтобы вызывать вазоконстрикцию.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для С, желтый – для I, и тот же цвет, что и на предыдущей странице – для пучковой зоны коры надпочечников (А).

1. Начните с верхнего левого угла, окрашивая область коры надпочечников, которая секретирует кортизол (А¹). Затем начните с пронумерованной последовательности событий, при которых стресс вызывает падение артериального давления (С).

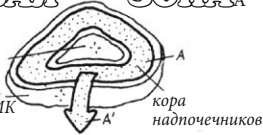
2. Окрасьте пронумерованную последовательность метаболической реакции на секрецию кортизола.

3. Ниже раскрасьте названия, таблетки, капсулы и гиподермические иглы (средства для доставки кортизола).

ПУЧКОВАЯ ЗОНА

мозговое
вещество
надпочечников

НАДПОЧЕЧНИК



КОРТИЗОЛ A'

И

СТРЕСС

ДАВЛЕНИЕ

БОЛЬ



СИМПАТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ

В ответ на стрессы (1) – такие как испуг, снижение кровяного давления, краткосрочные физические нагрузки (2) – гипоталамус активирует симпатическую нервную систему (3), симпатические нервы (4) и мозговое вещество надпочечников (5), стимулирующее секрецию катехоламинов (6). Они быстро поднимают кровяное давление и мобилизуют глюкозу и жирные кислоты (7). Одновременно гипоталамус секретирует КТРГ (8), который стимулирует высвобождение АКТГ из гипофиза (9). АКТГ стимулирует выброс кортизола (10) из коры надпочечников. Катехоламины и кортизол помогают организму бороться с последствиями кратковременного стресса.

ГИПОТАЛАМУС

МЕДЛЕННО

КТРГ_H И АКТГ_{H'}

КОРА

НАДПОЧЕЧНИКОВ_A

КОРТИЗОЛ_{A'}

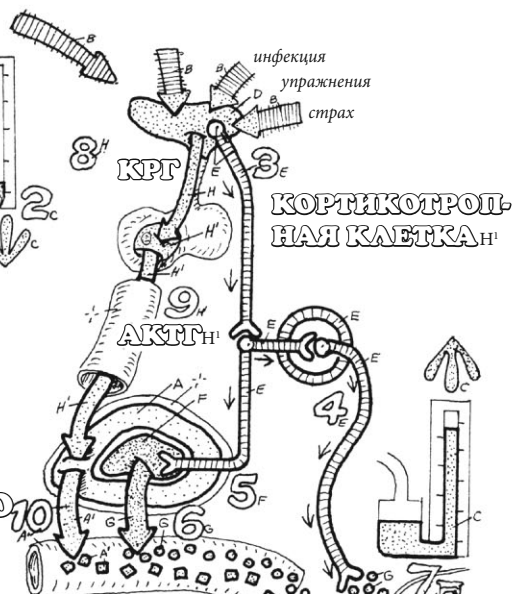
БЫСТРО

СИМП. НЕРВ. СИСТ.

МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО

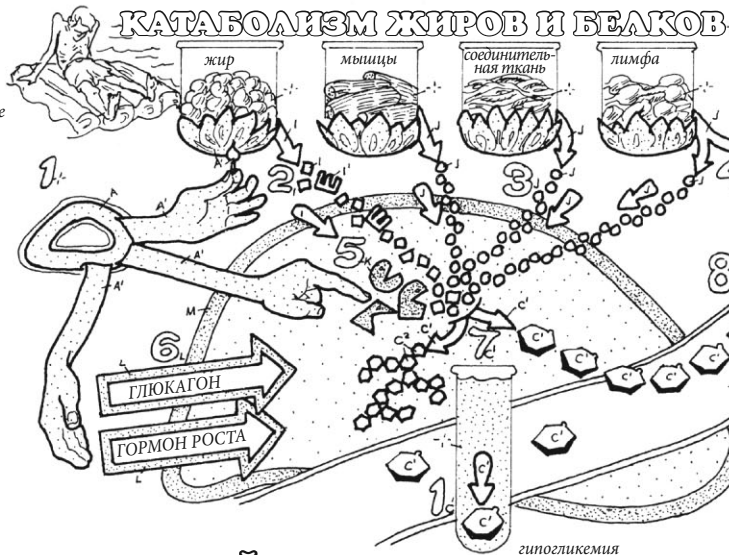
НАДПОЧЕЧНИКОВ_F

КАТЕХОЛАМИНЫ



КАТАБОЛИЗМ ЖИРОВ И БЕЛКОВ

голодание



СВОБОДНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ,
ГЛИЦЕРИН,
АМИНОКИСЛОТЫ,
ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ СИНТЕЗ,
ДРУГИЕ ГОРМОНЫ,
ПЕЧЕНЬ

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

ГЛЮКОЗА_C

ГАЙКОГЕН_C

КЛЕТКА ТЕЛА_N

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ОТВЕТ

Хронический стресс (болезнь, голод, боль) вызывает пролонгированное высвобождение АКТГ и кортизола, что приводит к гипертрофии коры надпочечников. Кортизол помогает катехоламинам мобилизовать жирные кислоты и глицерин из жировых клеток (2). Жирные кислоты используются сердцем и печенью. Кортизол воздействует на мышечную, костную и лимфатическую ткани, чтобы катаболизировать их лабильные белки, мобилизуя аминокислоты (3). Они поглощаются печенью или используются для восстановления и обновления (4) ткани. Кортизол стимулирует печень к образованию ферментов, превращающих аминокислоты в глюкозу (глюконеогенез) (5). Также кортизол усиливает действия глюкагона и гормона роста (6). Глюкоза, образующаяся путем глюконеогенеза, (7) секретируется печенью в кровь, повышая уровень сахара в крови (8). Кортизол также уменьшает поглощение глюкозы мышечной и другими периферическими тканями (9), оставляя глюкозу для использования головным мозгом (10) и сердцем.

ЭФФЕКТ ЛЕЧЕНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПОМОГАЕТ ОТ:



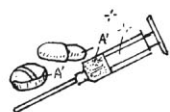
РАН



АЛЛЕРГИИ

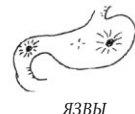


РЕВМАТИЗМА



ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО СТРЕССА:

(ДОЛГОСРОЧНАЯ СЕКРЕЦИЯ КОРТИЗОЛА) A'



ЯЗВЫ



ЛИМФАТИЧЕСКАЯ АТРОФИЯ



ГИПЕРТОНΙΑ СОСУДИСТЫЕ РАССТРОЙСТВА

В больших дозах кортизол снижает симптомы воспаления, вызванные травмами, аллергией и ревматоидными заболеваниями суставов. Кроме содействия заживлению ран, неизвестно, способствует ли кортизол естественным и противовоспалительным реакциям организма.

Длительная и чрезмерная секреция кортизола, как правило, в ответ на хронический и сильный стресс, может вызывать серьезные патологические эффекты. Кортизол может вызывать серьезное снижение числа лейкоцитов и атрофию лимфатических узлов, тем самым снижая устойчивость к бактериальным инфекциям. Избыток кортизола также способствует гипертонии и сосудистым нарушениям, а также вызывает остеопороз. Кортизол также может привести к образованию язв, разрушая защитную ткань и слизистый барьер, который защищает стенки желудка от кислоты.

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Кора надпочечников также производит половые стероиды. Клетки внутренней части коры надпочечников (*сетчатой зоны*) секретируют *половые стероиды*, главным образом андрогены и небольшое количество эстрогена и прогестерона. Основным секретируемым надпочечниками андрогеном является дегидроэпиандростерон (ДГЭА), 17-кетостероид. ДГЭА является предшественником *тестостерона* и может быть преобразован в тестостерон в периферической ткани-мишени. Андрогены надпочечников обладают активностью в пять раз меньше, чем тестостерон, основной мужской половой стероид, секретируемый *яичками*. У взрослых секрета половых стероидов надпочечников стимулируется АКТГ, а не гипофизарными гонадотропинами.

Эффекты андрогенов надпочечников в женском организме. Андрогены надпочечников являются основным источником мужских половых стероидов у женщин. Андрогены надпочечников могут способствовать либидо (половому влечению) у женщин. Они стимулируют рост и сохранение лобковых и аксиальных волос. В нормальных условиях половые андрогены надпочечников оказывают у женщин преимущественно анаболический эффект. Эти андрогены стимулируют образование красных кровяных телец и помогают эпифизарному смыканию длинных трубчатых костей, прекращающих рост девушки.

Половые стероиды надпочечников у мужчин. Функцией андрогенов надпочечников у взрослого мужчины, вероятно, можно пренебречь, из-за наличия большого количества андрогена яичек, тестостерона (разворот 152). Секрета эстрогена, женского полового стероида, из коры надпочечников является незначительной, но некоторые из андрогенов надпочечников в крови или периферических тканях превращаются в эстроген, так что определенное количество эстрогена в мужской крови есть.

Андрогены надпочечников у детей (адренархе надпочечников). У детей всплеск в секрета андрогенов надпочечников (ДГЭА) происходит (это называется *адренархе*), начиная с 8–10 лет, и достигает пика примерно к 20 годам, без полового различия в структуре роста или возраста. Этот пубертатный всплеск андрогенов надпочечников связан либо с ферментативными изменениями в клетках сетчатой зоны коры надпочечников, либо с секрецией возможного специального тропного гормона из передней доли гипофиза (*андроген-стимулирующего гормона надпочечников*). Этот всплеск может оказывать значительное влияние на половое созревание; у девочек он может стимулировать рост костей и мышц и способствовать прекращению роста костей, вызывая эпифизарное смыкание. Андрогены надпочечников и их периферическое превращение в эстрогены могут способствовать накоплению и распределению жира у детей разного пола.

ПАТОЛОГИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Нарушения в секрета стероидных гормонов надпочечников, вызванных атрофией, опухолью или ферментативными нарушениями в клетках коры надпочечников, вызывают резкие изменения в организме. Эти изменения обеспечивают некоторые из классических проявлений патологических эффектов из-за отсутствия или избытка гормонов.

Адреногенитальный синдром вызван нарушениями в ферментах, синтезирующих стероиды. В норме андрогены надпочечников обладают незначительным маскулинизирующим эффектом, доказательством этому выступает тот факт, что евнухи (мужчины без яичек) имеют женоподобный облик, несмотря на то, что у них все же есть андрогены надпочечников. Иногда, однако, из-за разрастания опухолей или клеточных (ферментативных) нарушений, кора надпочечников начинает секретировать большое количество андрогенов. Например, может быть недостаточно ферментов, которые обычно превращают андрогены в кортизол в коре надпочечников. В результате, вместо кортизола, клетки надпочечников секретируют

андрогены. Тем не менее, отсутствие кортизола в крови вызывает секрецию АКТГ по отрицательной обратной связи; это стимулирует надпочечники к секрета большого количества андрогенов. Вскоре замкнутый круг замыкается, буквально заливая тело андрогенами надпочечников.

Адреногенитальный синдром сопровождается развитием мужского облика у женщин. Повышенная циркуляция андрогенов у зрелых женщин приводит к появлению вторичных мужских половых признаков, таких как волосы на теле и на лице, рост мышечной массы, мужская конфигурация тела (за счет дифференциального распределение жира), а также голосовые и генитальные изменения, что образует ярко выраженную клиническую картину *адреногенитального синдрома*. Подобные эффекты можно увидеть у молодых девушек, у которых наблюдается скороспелый *псевдопубертатный* период мужского типа (*вирилизм*). У маленьких мальчиков это условие вызывает преждевременное развитие внешних мужских половых признаков при отсутствии развитых яичек. Ускоренный рост костей и мышц у таких мальчиков часто приводит к замедлению роста из-за преждевременного смыкания эпифизарных пластин (разворот 121).

Синдром гиперкортицизма: эффекты избыточного кортизола. Избыточная секрета кортизола, вызванная либо опухолью надпочечников, либо опухолью АКТГ-секретирующего гипофиза, приводит к развитию *синдрома гиперкортицизма (синдрома Кушинга)*. Избыток секрета кортизола вызывает катаболизм белков, истощение мышц и усталость. Пониженный синтез белка и повышенный распад белка в костях приводит к ослаблению костного матрикса (остеопорозу). Потеря соединительной ткани в коже приводит к ушибам и плохому заживлению ран. Заметно увеличиваются кровяное давление и уровень сахара в крови.

Жир организма перераспределяется от нижней к верхней части, включая живот, спину, шею и лицо, порождая характерный внешний вид – "бизонье туловище". Потеря подкожной соединительной ткани на лице вызывает отек. Вместе с запасенным жиром, данное условие образует характерное "лунное лицо". Заболевание часто сопровождается поведенческими и психическими расстройствами, и неудивительно, что в старину таких людей называли лунатиками и считали душевнобольными.

Болезнь Аддисона: эффекты адренокортикального расстройства. Иногда в результате злокачественных опухолей, или инфекционных заболеваний (туберкулез), или при некоторых аутоиммунных заболеваниях кора надпочечников атрофируется, в результате чего снижается выделение стероидных гормонов надпочечников. Это состояние, называемое *болезнью Аддисона*, имеет очень большое клиническое значение: это серьезное заболевание, которое, если его не лечить, может привести к смерти. Сниженная секрета альдостерона приводит к потере натрия и воды, что приводит к снижению кровяного давления, обезвоживанию и сердечно-сосудистым и неврологическим нарушениям.

Снижение секрета кортизола уменьшает способность печени к глюконеогенезу. Следовательно, уровень сахара в крови не может быть компенсаторно повышен при голодании. Снижение кортизола уменьшает устойчивость к стрессу как из-за отсутствия прямых защитных действий кортизола в организме (например, снижение глюконеогенеза), так и снижения ответа на катехоламины. В результате во время стресса организм становится практически беспомощным, подвергаясь шоку и смерти в ответ на такой легкий стресс, как холод или голод. Но большинство пациентов, если их не лечить, умирают из-за неспособности бороться со стрессом, вызванным инфекционными агентами (например, бактериями).

Пониженный уровень кортизола в крови у страдающих болезнью Аддисона приводит к повышению секрета АКТГ, а также МСГ (меланоцит-стимулирующего гормона), который также производится кортикотропными гормонами гипофиза. Эти гормоны увеличивают пигментацию кожи, являющуюся одним из классических признаков болезни Аддисона.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для G, желтый – для F и светло-коричневый – для H. Используйте те же цвета для сетчатой зоны коры надпочечников (A), кортизола (D) и альдостерона (I), как и в двух предыдущих параграфах.

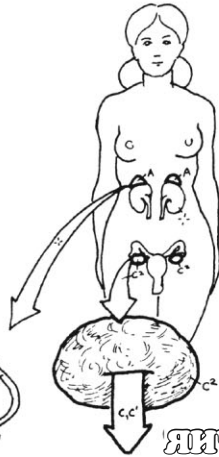
1. Раскрасьте верхнюю панель, содержащую половые стероиды, заметив, что яичник (C) и семенники (B¹) получают один и тот же цвет в качестве основного гормона.

2. Раскрасьте три примера нарушения коры надпочечников, начиная с адреногенитального синдрома. Для женщины слева раскрасьте каждый символ, представляющий увеличение или уменьшение. В случае болезни Аддисона начните с полной адренокортикальной остановки в верхнем левом углу.



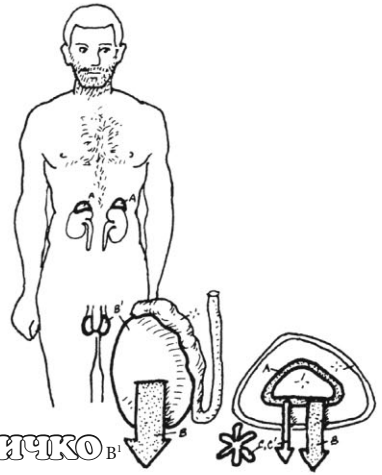
ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ
АНДРОГЕН
ЭСТРОГЕН
ПРОГЕСТЕРОН

Клетки сетчатой зоны в коре надпочечников обоих полов секретируют стероиды, в основном андрогены и некоторые эстрогены и прогестерон. Андрогены надпочечников гораздо менее мощные, чем андроген из яичек (тестостерон).

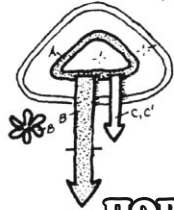


ЯИЧКИ

Надпочечники являются источником андрогенов у женщин. Андрогены имеют важное значение для либидо, для анаболической активности, а также для роста мышц и костей в период полового созревания. У мужчин надпочечники являются источником эстрогена. Андроген надпочечников у взрослых также может быть преобразован в эстроген в крови. АКТГ стимулирует секрецию половых стероидов надпочечников. У андрогенов надпочечников наблюдается явный всплеск во время раннего школьного детства и полового созревания (адренархе). Адренархе может стимулироваться секретией особого фактора гипофиза.



ЯИЧКИ

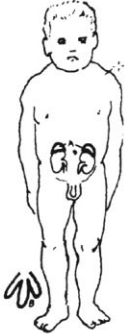


ПОРАЖЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

1 АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ
АНДРОГЕН

Чрезмерная секреция андрогенов надпочечников у женщин имеет маскулинизирующий эффект (адреногенитальный синдром). У молодых девушек симптом приводит к преждевременному развитию мужских признаков (вирилизм). У маленьких мальчиков симптом приводит к преждевременному, еще даже не подростковому, созреванию с мышечным, скелетным и генитальным развитием, при том что рост такого человека в конечном счете будет низкий (такого ребенка часто называют "Теркулесом").

РЕБЕНОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ СОЗРЕВАНИЕМ
ВИРИЛИЗМ



МАЛЬЧИК



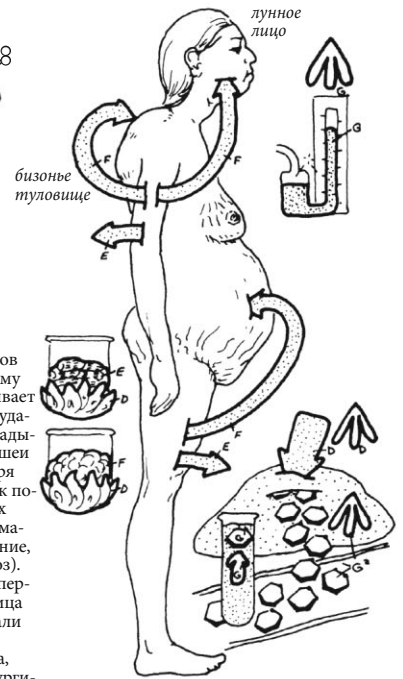
ДЕВОЧКА



ЖЕНЩИНА

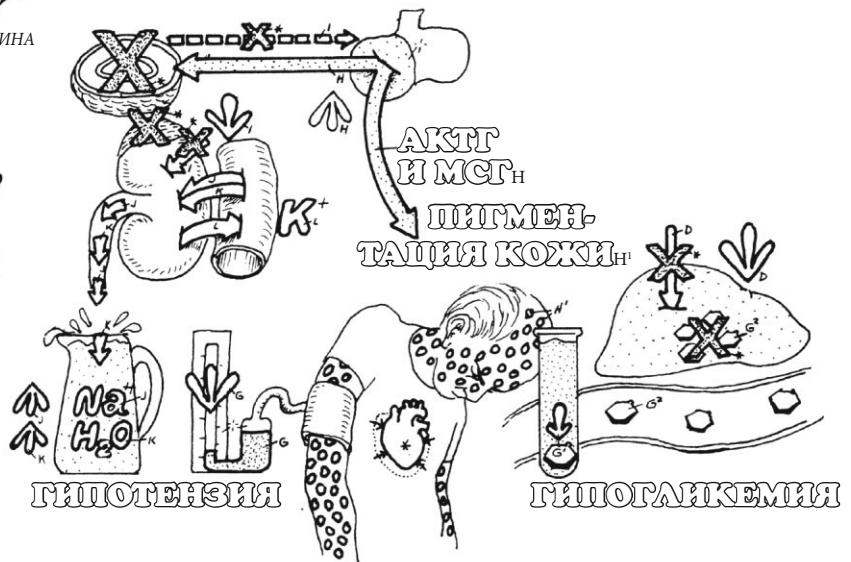
2 СИНДРОМ КУШИНГА:
КОРТИЗОЛ
БЕЛОК
ЖИР
КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ
САХАР КРОВИ
ГЛЮКОЗА

Избыток секреции кортизола вследствие опухоли надпочечников или гипофиза приводит к синдрому Кушинга. Катаболизм белка вызывает атрофию мышц и слабость. Жир удаляется из ягодиц и бедер, но откладывается в области живота, спины, шеи и лица (бизонье туловище). Потеря соединительной ткани приводит к появлению тонкой кожи и пористых костей (постоянные отеки кожи, малейший ушиб развивает припухание, кожа дряблая, в костях остеопороз). Развиваются гипергликемия и гипертония. Из-за отека и ожирения лица такого человека в старину называли лунатиком. Могут появиться беспричинная усталость, бессонница, эйфория и психоз. Помогает хирургическое удаление опухоли.



3 БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА:
АЛЬДОСТЕРОН
КОРТИЗОЛ
ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ

Надпочечная атрофия со снижением кортизола и альдостерона вызывает болезнь Аддисона. Потеря альдостерона приводит к истощению натрия и воды, что вызывает гипотензию, обезвоживание и шок. Потеря кортизола вызывает гипогликемию. Способность справляться со стрессами организма теряется. Инфекции, голод и холод могут спровоцировать болезнь Аддисона, которая, если ее не лечить, может привести к летальному исходу. Избыток АКТГ и МСГ при болезни Аддисона приводит к меланиновой пигментации кожи.



ПОНЯТИЕ О ГИСТОГОРМОНАХ.

Местные гормоны выбрасываются в среду, окружающую ткань, чтобы выступать в качестве аутокринных или паракринных регуляторов. Местные или тканевые гормоны (гистогормоны) являются специфическими, высоко активными, обычно короткоживущими химическими посредниками, выделяемыми клетками в их тканевое окружение (внеклеточную жидкость), чтобы действовать на те же самые или другие клетки в непосредственной близости от них. Местные гормоны, которые действуют на те же клетки, из которых они высвобождаются, называются *аутокринными веществами, или аутокоридами*; те, которые действуют на другие клетки, называются *паракринными веществами* (разворот 113). Местные гормоны могут действовать не зависимо друг от друга или быть опосредованы действиями системных гормонов.

Простагландины являются типичными гистогормонами. Среди известных веществ, действующих как местные гормоны, выделяют *простагландины* (ПГ) и связанные вещества (*тромбоксаны и лейкотриены*). Такие вещества, как серотонин и гистамин, также известны, как действующие иногда в качестве местных гормонов (например, в крови или слизи оболочки желудка). Некоторые заболевания связаны с нарушениями местных гормонов. Некоторые жизненно важные лекарства (например, аспирин), препятствуют действию местных гормонов.

Факторы роста могут также действовать как гистогормоны. Действия некоторых факторов роста (фактор роста нервов, эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста) также были описаны термином местных гормонов. Некоторые факторы высвобождаются в ответ на стимуляцию системным гормоном, чтобы оказывать свое действие в качестве местного гормона: действие гормона роста на некоторые ткани опосредовано выделением инсулиноподобного фактора роста (ИФР), проявляющего эффект местного гормона.

ПРОСТАГЛАНДИНЫ: СТРУКТУРА, ФОРМИРОВАНИЕ И ФУНКЦИИ

Простагландины синтезируются из арахидоновой кислоты. Простагландины (ПГ) – тесно связанные между собой вещества, выделяемые определенными клетками организма. ПГ являются 20-углеродными сложными жирными кислотами с углеводородным кольцом, полученными в результате ферментативной модификации *арахидоновой кислоты*, 20-углеродной ненасыщенной жирной кислоты. Арахидоновая кислота является компонентом фосфолипидов плазматических мембран. Связанный с мембраной фермент *липаза* (фосфолипаза А) гидролизует мембранные фосфолипиды с получением арахидоновой кислоты. Различные клетки организма, использующие различные ферменты, затем используют арахидоновую кислоту с образованием различных ПГ. Основными ПГ являются ПГ-Е и ПГ-Е, но также известны и другие ПГ (от ПГ-А до ПГ-И). Сама арахидоновая кислота является незаменимой жирной кислотой и должна потребляться с едой, поскольку не производится в организме; пищевой дефицит этой *незаменимой жирной кислоты* может привести к болезни, отчасти из-за дефицита простагландинов.

Простагландины вызывают сокращения матки и гладких мышц кишечника. Это действие может иметь важное значение для *продвижения спермы* в женских половых путях. ПГ, производимые внутренне тканью матки, также играют важную роль для маточных сокращений во время родов; на самом деле, некоторые ПГ, действуя как лекарства, вызывают *выкидыши*. ПГ также стимулируют сокращение гладких мышц в других тканях, таких как стенки кишки.

Простагландины вызывают вазодилатацию и бронхиальную дилатацию. В бронхолах легких некоторые ПГ вызывают дилатацию путем расслабления гладкой мускулатуры бронхолов, эффект имеет терапевтическую ценность при респираторных нарушениях во время *бронхиальной астмы*.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для С, яркий цвет – для Е², очень светлые цвета – для А, D, и J, а темный цвет – для В.

1. Начните с верхнего левого угла и завершите схему вплоть до большой центральной стрелки (Е²). Следует отметить, что местные гормоны (Е) относятся как к паракринным (Е¹), так и аутокринным (Е). Простагландины (Е²) на этой странице заданы цветом паракринных веществ.

ГИСТОГОРМОНЫ: ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Некоторые другие ПГ вызывают вазодилатацию в кровеносных сосудах; это оказалось важным при лечении сосудистого заболевания *гипертензии*.

Регуляция репродуктивной функции простагландинами. В дополнение к действиям, связанным с гладкой мускулатурой, ПГ играют многочисленные роли в других тканях организма. Некоторые из этих действий могут быть в сочетании с *эндокринными гормонами*; другие могут быть не зависимыми от них. Таким образом, в дополнение к прохождению спермы и беременности, ПГ играют важную роль в ряде других аспектов репродуктивной функции, такие как *рост фолликулов, овуляция, эмбриональная имплантация и атрофия желтого тела* (развороты 153; 157). Также известно, что ПГ участвуют в формировании предменструального синдрома (ПМС).

Простагландины играют важную роль в регуляции температуры гипоталамусом. Выброс ПГ в гипоталамусе повышает *температуру тела*. Будучи чрезмерной, эта реакция приводит к *лихорадке* (разворот 141). Жаропонижающее действие аспирина (используется против лихорадки) связано с ингибированием ПГ-образующего фермента в гипоталамусе.

Простагландины и лейкотриены образуются при воспалительных реакциях. Хорошо известен случай выброса простагландинов при артритах нарушениях суставов (ревматизм и остеоартрит) (разворот 146). Обезболивающие и противовоспалительные эффекты аспирина и родственных соединений против этих болезненных расстройств вызваны отчасти *ингибированием ферментов*, которые образуют ПГ.

Некоторые простагландины стимулируют агрегацию тромбоцитов, в то время как другие (ПГ) тромбоксаны способствуют *свертываемости* (разворот 145).

Простагландины ингибируют секрецию кислоты желудком. Это действие имеет важное значение для лечения язвы желудка. Известно, что аспирин и родственные препараты вызывают или усугубляют язву желудка. Считается, что эффект, оказываемый аспирином, ингибирующим определенные ПГ-образующие ферменты, увеличивает образование кислоты париетальными клетками, что приводит к язвенной болезни желудка и стенки двенадцатиперстной кишки (развороты 73; 81).

ПРОСТАГЛАНДИНЫ И цАМФ ОПОСРЕДУЮТ ФУНКЦИИ ГОРМОНОВ

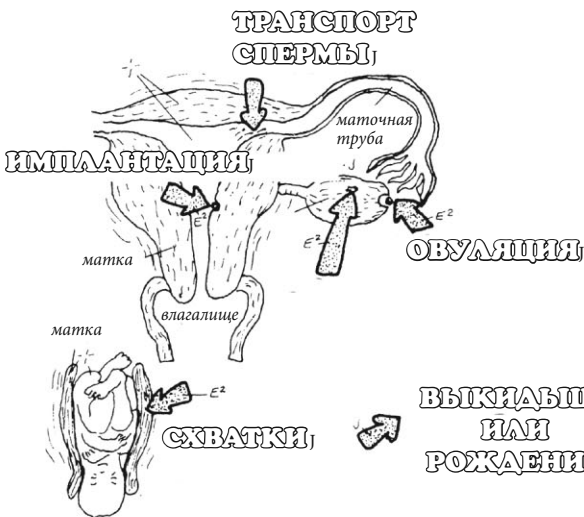
Некоторые действия ПГ проявляются в сочетании с эндокринными гормонами. Кроме того, похоже, что близкое взаимодействие существует между ПГ (выделенными внеклеточно) и вторичными посредниками, такими как цАМФ и цГМФ (выделенными внутриклеточно). Таким образом, некоторые гормоны (первичные посредники), при достижении своей цели, активируют механизмы рецепторов, вызывающих выход ПГ во внеклеточной среде. Эти ПГ в свою очередь активируют, в тех же или соседних клетках, мембранный фермент *аденилатциклазу*. Это повышает уровень цАМФ, в результате действия гормонов (первичных посредников). Таким образом, ПГ могут *усиливать или подавлять* действие системного гормона в тканевой среде, в зависимости от участвующих типов ПГ и вторичного посредника (цАМФ или цГМФ). Таким образом, некоторые ПГ имитируют *действие гормонов передней доли гипофиза*, особенно тех, которые повышают уровень цАМФ в клетке-мишени (например, ТТ, АКТГ и пролактин) (разворот 114). В других случаях, когда гормоны гипофиза снижают уровень цАМФ, ПГ подавляют действие этих гормонов. Таким образом, ПГ вызывают *диурез* в почечных канальцах, в противоположность эффекту, производимому АДГ, гормоном задней доли гипофиза (развороты 66; 116).

2. Заполните действия различных ПГ и соответствующих местных гормонов (тромбоксанов [Е¹] и лейкотриенов [Е¹]). Не окрашивайте иллюстрации, но раскрасьте стрелки ПГ и символы увеличения и уменьшения.



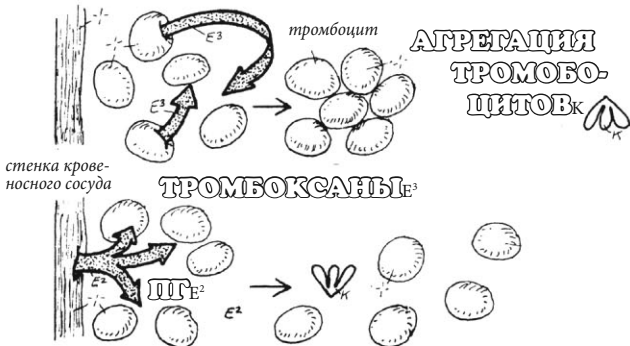
Местные гормоны секретируются клетками в тканевое пространство, чтобы действовать на те же клетки (аутокринный эффект) или близлежащие клетки (паракринный эффект). Простагландины (ПГ) являются типичными паракринными гормонами. Для формирования ПГ мембранный фермент (фосфолипаза) высвобождает арахидоновую кислоту (20-углеродная жирная кислота) из мембранных фосфолипидов. Другие ферменты действуют на арахидоновую кислоту с образованием различных ПГ, которые затем высвобождаются в межклеточное пространство.

РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА



В репродуктивной системе некоторые ПГ способствуют продвижению спермы, овуляции, имплантации и маточным родовым схваткам. Они могут вызвать выкидыш и некоторыми используются, чтобы вызвать аборт. ПГ участвуют в предменструальном синдроме. Некоторые ПГ расслабляют гладкие мышцы внутренних органов, способствуя дилатации бронхов и кровеносных сосудов. В желудке некоторые ПГ ингибируют секрецию кислоты, предотвращая язву. В гипоталамусе некоторые ПГ способствуют выработке тепла; будучи в избытке, эти ПГ вызывают лихорадку. Аспирин предотвращает повышение температуры путем ингибирования ферментов, которые синтезируют ПГ. Некоторые ПГ, выделяемые из стенки кровеносного сосуда, препятствуют свертыванию крови за счет уменьшения агрегации тромбоцитов; различные ПГ (тромбоксаны), выделяемые тромбоцитами, способствуют агрегации и свертыванию. Лейкотриены, специальные ПГ, выделяемые тучными клетками или лейкоцитами, способствуют аллергическим и воспалительным реакциям.

СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

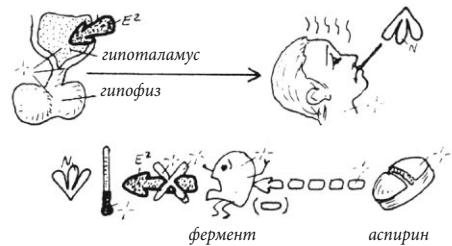


ДЕЙСТВИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ НА ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ



РЕГУЛЯЦИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ

ЛИХОРАДКА



ВОСПАЛЕНИЕ



Организм использует *углеводы* в основном в качестве топлива для получения энергии (АТФ и тепло). Этот параграф посвящен физиологии метаболизма глюкозы, и как она обрабатывается в печени и мышцах.

Крахмал, фрукты, молоко и столовый сахар как пищевые углеводы. Пищевой углевод – крахмал – содержится в пищевых продуктах, таких как хлеб, рис, макаронные изделия и картофель. В западных странах почти половину суточной нормы калорий пищи формируют углеводы; в развивающихся странах углеводы обеспечивают большинство, а у многих людей все калории. Фрукты, бобовые и молоко также являются источниками углеводов.

Поли-, олиго-, ди- и моносахариды являются химическими формами углеводов. Углеводы могут быть простыми сахарами (шестиуглеродные *моносахариды*, главным образом, *глюкоза, галактоза и фруктоза*), *олигосахаридами* (цепочки от двух до десяти простых сахаров) или *полисахаридами*, более крупными полимерами глюкозы или других простых сахаров. Полисахариды находятся в крахмале; *дисахариды* содержатся в молоке (лактоза) и столовом сахаре (сахароза). Моносахарид фруктоза является сахаром в плодах.

Только простые сахара всасываются. Все углеводы перевариваются кишечными ферментами до трех простых сахаров: глюкозы, галактозы и фруктозы. Они всасываются через слизистую оболочку кишечника и переносятся через воротную вену в печень.

ПЕЧЕНЬ ЯВЛЯЕТСЯ ГЛЮКОСТАТИЧЕСКИМ ОРГАНОМ ТЕЛА

Печень превращает галактозу и фруктозу в глюкозу. Простые сахара свободно проникают в клетки печени, где галактоза и фруктоза ферментативно превращаются в глюкозу. Этот процесс является очень эффективным; единственный сахар, который обычно находится в крови, – это глюкоза. Во время фазы поглощения глюкоза может попадать непосредственно в кровь. В другое время печень является единственным источником глюкозы в крови. Пул глюкозы в печени может быть легко заменен на тот, что есть в крови. Ткани получают глюкозу, необходимую им, из пула глюкозы в крови.

Печень может высвободить глюкозу в кровь. Когда уровень глюкозы в крови является низким, печень высвобождает глюкозу в кровь; когда уровень глюкозы высокий, клетки печени поглощают и хранят глюкозу. Таким образом, через различные процессы хранения и преобразования с участием глюкозы и через исключительную способность высвобождать глюкозу печень действует как *глюкостат*, помогая поддерживать уровень сахара в крови в пределах нормального уровня.

Печень депонирует глюкозу в виде гликогена. После приема пищи, богатой углеводами, уровень сахара в крови повышается, что приводит к увеличению потребления глюкозы клетками печени. Избыток глюкозы в клетках печени способствует включению глюкозы в гликоген, полимер глюкозы, с помощью процесса, называемого гликогенезом. Таким образом животные хранят избыток глюкозы в своих клетках, в основном в клетках печени и мышц. Остатки глюкозы в гликогене связаны друг с другом вдоль разветвленных цепей, образуя древовидную структуру, "гликогенное древо". Избыток гликогена может осаждаться в цитоплазме с образованием гликогеновых гранул, находящихся в большом числе в клетках печени и мышц. Когда пул свободной глюкозы в клетках печени уменьшается, гликоген частично разрушается с помощью процесса, называемого *гликогенолизом*, чтобы высвободить глюкозу в чистом виде.

Печень может преобразовать избыток глюкозы в белки и жиры. Способность печени образовывать гликоген ограничена. В результате лишняя глюкоза, входящая в печень на всасывательной и ранней послевсасывательной фазе, превращается в аминокислоты и белки, а также жиры (триацилглицерин), через образование глицерина и жирных кислот. Печень является эффективным производителем жира.

Глюконеогенез: образование глюкозы из белков и жиров. Для того чтобы образовать глюкозу, печень расщепляет *белки до аминокислот*, некоторые из которых (например, аланин) претерпевают *дезаминирование* с образованием пировиноградной кислоты, которая может быть преобразована в глюкозу с помощью обратного гликолиза. Этот процесс *глюконеогенеза* осуществляется специальными ферментами печени и является основным источником новой и, причем эндогенной, глюкозы для печени и крови, особенно во время голода (разворот 127).

Другим источником для формирования новой глюкозы является глицерин, появляющийся в результате распада *триглицеридов (липолиза)* в клетках печени и жира. Молекулы глицерина могут изменяться с образованием глюкозы через обратные реакции гликолиза. Печень не способна превращать жирные кислоты в глюкозу, так как она не имеет необходимых ферментов. *Молочная кислота* является еще одним источником эндогенной глюкозы, превращаясь в *пируват*, а затем в глюкозу с помощью обратного гликолиза.

Ткани и органы полагаются по-разному на глюкозу в качестве топлива. Некоторые ткани, такие как головной мозг, полагаются главным образом на глюкозу для своих энергетических потребностей. Лишение головного мозга глюкозы приводит к серьезным необратимым повреждениям, особенно в тканях коры головного мозга (разворот 112). Другие органы, такие как сердце и скелетные мышцы, предпочитают использовать глюкозу для этой цели, но также способны использовать и альтернативные виды топливных веществ, таких как *жирные кислоты*.

КАК МЫШЦА ИСПОЛЬЗУЕТ ГЛЮКОЗУ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭНЕРГИИ

При избытке кислорода мышцы полностью окисляют глюкозу до CO₂ и воды. В активно работающей мышце глюкоза быстро поглощается из крови и превращается в *глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф)*. Г-6-Ф превращается в пируват ферментами гликолиза (*аэробный гликолиз*) и, когда имеется кислород, превращается в CO₂ и воду с помощью ферментов цикла Кребса в митохондриях. Гликолитический распад глюкозы в пируват дает небольшое количество АТФ (2 АТФ / глюкоза). Митохондриальное окисление пирувата до CO₂ и воды дает гораздо больше АТФ (38 АТФ / глюкоза) (параграф 5), которые используют мышцы для их сокращения (параграф 27).

При недостатке кислорода мышцы перерабатывают глюкозу в лактат. Процесс, при котором, когда кислорода недостаточно, мышца использует пируват с образованием молочной кислоты (лактата), называется *анаэробным гликолизом*. Это дает еще два АТФ, хотя по-прежнему гораздо меньше, чем получается в митохондриях. Если мышечная активность продолжается, молочная кислота накапливается, просачивается в кровь и поглощается печенью, где лактат превращается в пируват, а затем – в глюкозу. Производство молочной кислоты в мышцах, ее перенос в печень, превращение в глюкозу, а также возвращение глюкозы в мышцы и в конечном итоге реформация мышечной молочной кислоты составляют *цикл Кори*.

В состоянии покоя мышцы хранят глюкозу в виде гликогена. Когда мышца отдыхает, глюкоза, поглощаемая мышечными клетками, превращается в Г-6-Ф. Поскольку мышца не использует АТФ, Г-6-Ф используется для формирования гликогена, тем самым сохраняя доступной глюкозу. Во время активности этот гликоген преобразуется обратно в Г-6-Ф, который используется непосредственно для гликолиза. Поскольку соответствующий фермент отсутствует, Г-6-Ф мышца не может быть преобразован в свободную глюкозу. Поэтому мышечный гликоген может быть использован только для собственных нужд мышцы и не может внести свой вклад непосредственно в гомеостаз глюкозы в крови.

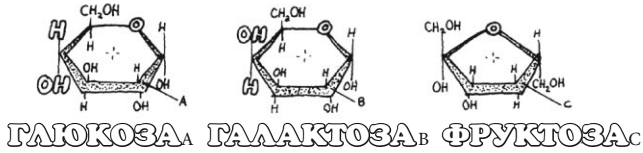
ЗАДАНИЯ: Используйте красный для А, голубой – для D, синий – для G, фиолетовый – для K и яркий цвет – для H.

1. Начните с трех типов молекул углеводов в верхней части. Покрасьте молекулу гликогена (E) так, что она получает различные цвета от отдельных молекул глюкозы (A).

2. Следуйте согласно пронумерованной последовательности, начиная с попадания трех моносахаридов (A, B, C) в воротную вену в правом верхнем углу. Отметьте превращение галактозы (B) и фруктозы (C) в глюкозу (A). Все этапы метаболизма глюкозы в активной мышечной клетке ниже получают цвет мышц (L).

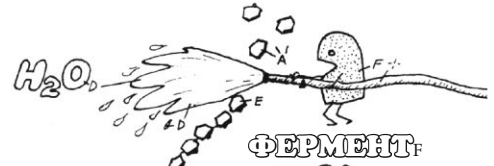
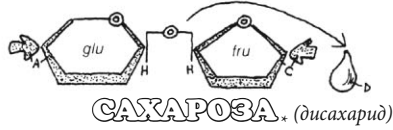
МОНОСАХАРИДА (ПРОСТОЙ САХАР)

Глюкоза, галактоза, фруктоза являются главными моносахаридами. Это шести-углеродные сахара и они метаболически равновесны.



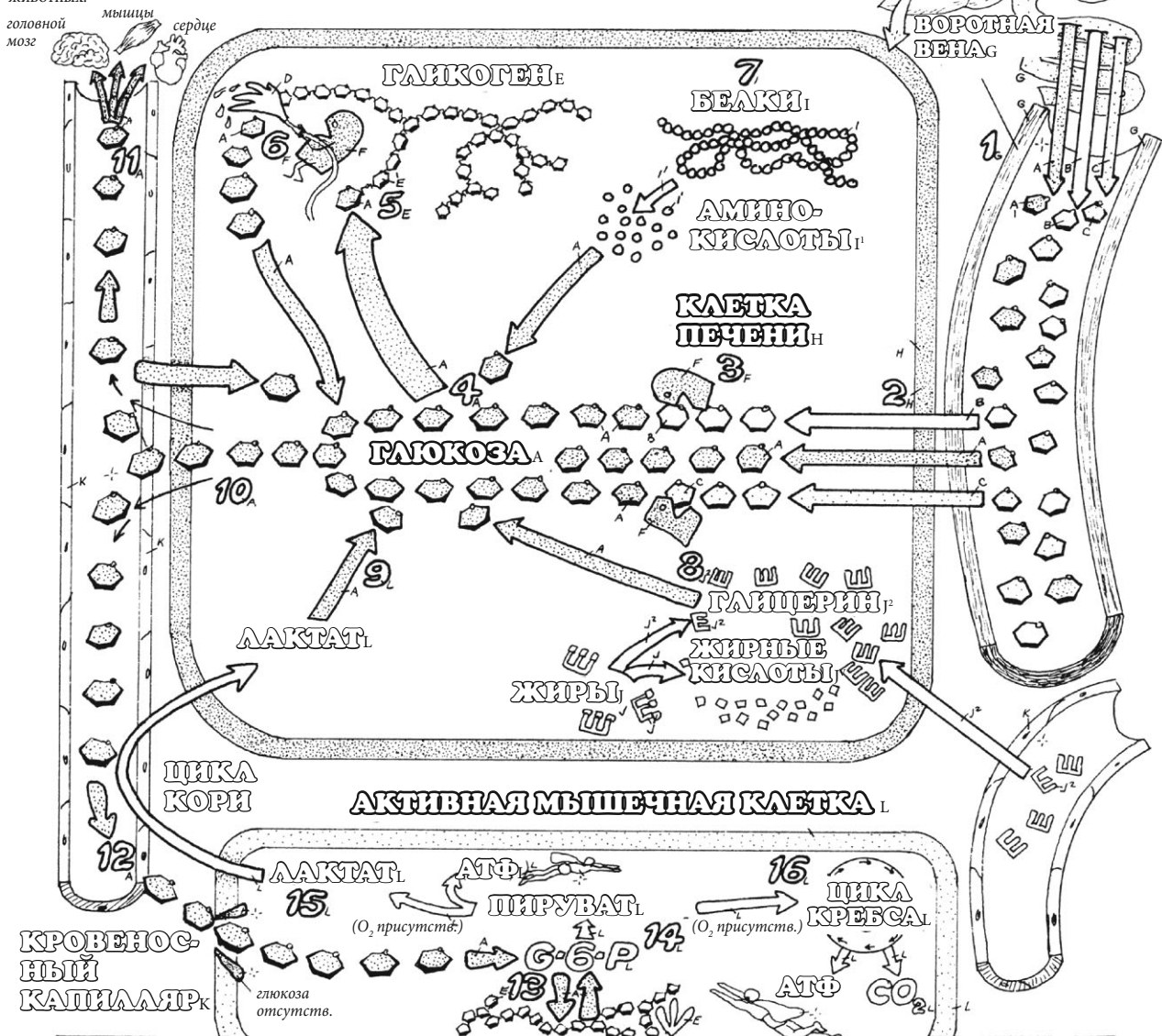
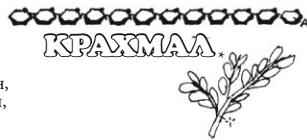
ОЛИГОСАХАРИДА (2-10 МОНОСАХ.)

Олигосахариды представляют собой сахара, содержащие два или более моносахарида. Важными дисахаридами являются лактоза (Глю-Гал), сахароза (Фру-Глю) и мальтоза (Глю-Глю).



ПОЛИСАХАРИДА

Полисахариды представляют собой полимеры моносахаридов. Полисахариды крахмала являются основным пищевым источником углеводов для человека. Гликоген, полимер глюкозы с длинными разветвленными цепями, служит в качестве хранилища для глюкозы в клетках животных.



Углеводы перевариваются в кишечнике с образованием моносахаридов: глюкозы (Глю), галактозы и фруктозы (1). Они попадают в печень через воротную вену (2). В печени ферменты (3) превращают фруктозу и галактозу в Глю (4). Избыток Глю хранится в печени в виде гликогена (гликогенез) (5). Гликоген может быть расщеплен до Глю (гликогенолиз) (6). Глю также может быть образована путем превращения аминокислот (глюконеогенез) (7). Глицерин, полученный в результате расщепления триглицеридов (липолиз), также может быть источником новой Глю (8). Лактат, образующийся при анаэробном гликолизе также превращается в Глю (9). Пул Глю в печени свободно обменивается с пулом в крови

(10). Если человек, например, голодает, печень поддерживает постоянный уровень сахара в крови, обеспечивая снабжение тканей Глю (11). В мышцах Глю поглощается (12) и фосфорилируется в Глю-6-Ф. Глю-6-Ф либо превращается в гликоген (13), либо окисляется до пирувата (гликолиз) (14) для генерации АТФ. В отсутствие кислорода пируват превращается в лактат (анаэробный гликолиз) (15) для дополнительной синтеза АТФ. Избыток лактата перемещается в кровь и печень с образованием новой Глю (цикл Кори). В присутствии кислорода пируват используется в митохондриальном цикле Кребса (16) для более эффективной генерации АТФ.

Для большинства тканей глюкоза является идеальным топливным веществом для производства клеточной энергии. Она является предпочтительным топливом для сердца и скелетных мышц и обычно является единственным источником энергии для головного мозга.

Уровень глюкозы в крови поддерживается на постоянном уровне около 100 мг /дл. Учитывая центральную роль мозга и сердца в функционировании и выживании организма, всегда этим органам должен быть предоставлен достаточный запас глюкозы. Это достигается за счет регулирования концентрации глюкозы в крови предположительно на оптимальном уровне 1 г/л (от 80 до 110 мг/дл) плазмы для всех возрастов (5 г/всей крови у взрослых).

Головной мозг помогает регулировать уровень сахара в крови с помощью поведенческих и нейрогуморальных механизмов. Вместе с чисто гормональными механизмами с участием инсулина и глюкагона (разворот 132), мозг, в частности, центры гипоталамуса, способствуют сложной поведенческой и нейрогуморальной гомеостатической системе, направленной на восстановление оптимального уровня глюкозы всякий раз, когда он критически отклоняется от нормального диапазона. Гипогликемия (низкий уровень сахара в крови) имеет серьезные последствия для мозга и функций сердца (см. ниже). Здесь мы сосредоточимся на нейроповеденческих и нейрогуморальных механизмах, которые повышают уровень сахара в крови, когда он падает ниже заданных пределов.

РОЛЬ ЦЕНТРОВ ГОЛОДА И НАСЫЩЕНИЯ ГИПОТАЛАМУСА

Гипоталамус обладает глюкостатическим механизмом. Определенные нейроны в гипоталамусе, которые формируют *глюкостатический центр*, могут обнаружить изменения уровня сахара в крови. Эти нейроны имеют высокую скорость обмена веществ (потребление кислорода и глюкозы), что позволяет им обнаруживать изменения уровня глюкозы в пределах их цитоплазмы и, следовательно, в крови (разворот 138). Эти нейроны являются единственными в головном мозгу, которые требуют инсулина для усвоения глюкозы.

Низкий уровень сахара в крови вызывает голод. Недостатки уровня глюкозы через несколько часов после приема пищи обнаруживаются глюкостатическими нейронами, которые активируют *гипоталамический центр голода* (насыщения). Этот центр повышает аппетит и пищевое поведение, в конечном счете приводя к увеличению потребления пищи, или по сути, к каждой еде (разворот 107; 138). Пищевые углеводы, всасываемые в кишечнике, превращаются в глюкозу в печени, которая выводит глюкозу в кровь. Такой симптом временной гипергликемии стимулирует выход инсулина из панкреатических островков; инсулин, в свою очередь, способствует проникновению глюкозы в ткани, в том числе в нейроны глюкостатического центра гипоталамуса.

Высокий уровень сахара в крови вызывает сытость. Глюкостатические нейроны гипоталамуса обнаруживают высокий уровень сахара в крови, и их выходные сигналы тормозят центр голода и активируют центр насыщения в гипоталамусе. В результате аппетит снижается, а состояние сытости преобладает, по крайней мере, в течение нескольких часов. Сытость и подавление аппетита также могут быть достигнуты путем повышенной активности чувствительных нервов от наполненного желудка после приема пищи.

Нейронные и гормональные сигналы от стенки кишки также контролируют чувство сытости. Прием пищи также вызывает высвобождение гормонов из кишечной стенки, которые воздействуют на гипоталамус, чтобы уменьшить потребление пищи. Гормон двенадцатиперстной кишки ХЦК (*холецистокинин*) среди других кишечных пептидов известен тем, что оказывает такие краткосрочные эффекты обратной связи. Длительное подавление приема пищи в гипоталамусе также обеспечивается *лептином*, гормоном жировой ткани (развороты 134; 139).

ГИПОТАЛАМУС КООРДИНИРУЕТ ВЫБРОС ГОРМОНОВ, КОТОРЫЕ ПОВЫШАЮТ УРОВЕНЬ САХАРА В КРОВИ

Роль катехоламинов. В ответ на относительное падение уровня сахара в крови, которое может произойти между приемами пищи, глюкостатический центр инициирует ряд эффектов для противодействия этому снижению и повышают уровень сахара в крови. Так, он первоначально активирует *симпатический нервный центр гипоталамуса*, что приводит к выбросу *норадреналина* из симпатических нервов и адреналина из мозгового вещества надпочечников. Катехоламины увеличивают *гликогенолиз* в печени и *липолиз* в жировых тканях. Гликогенолиз непосредственно увеличивает пул глюкозы в печени. Липолиз обеспечивает глицерином для его превращения в глюкозу в печени. Кроме того, такие ткани как мышечная, используют *жирные кислоты*, мобилизованные из адипозной ткани, сохраняя глюкозу для мозга и сердца.

Роль гормона роста. Когда прием пищи задерживается в течение длительного времени или уменьшается в результате голодания или долгих физических упражнений, уровень сахара в крови падает до его нижнего предела. Эти условия стимулируют гипоталамус для высвобождения *соматотропин-рилизинг-гормона* (СРГ), который, в свою очередь, стимулирует высвобождение гормона роста из гипофиза (разворот 118). Гормон роста действует на жировые клетки, мобилизуя жирные кислоты и глицерин. Механизм этого влияния может состоять в увеличении чувствительности жировых клеток к катехоламинам. Как уже упоминалось выше, использование жирных кислот тканями сохраняет глюкозу; кроме того, глицерин способствует глюконеогенезу в печени. В результате поставки глюкозы в кровь растут. Кроме того, гормон роста воздействует на мышечные ткани, чтобы уменьшить использование глюкозы в обмен на увеличение поглощения *аминокислот*. Этот эффект также сберегает глюкозу для важного применения (например, для головного мозга).

Роль кортизола. В дополнение к гормону роста, во время голодания и гипогликемического стресса гипоталамус также стимулирует высвобождение кортизола из коры надпочечников путем активации *кортикотропин-рилизинг гормона* (КРГ) – оси АКГГ. Кортизол необходим для действия гормона роста на жировые клетки. Кортизол также мобилизует аминокислоты из мышечной и соединительной ткани и стимулирует их использование для глюконеогенеза в печени. Как и гормон роста, кортизол подавляет потребление глюкозы тканями для несущественных нужд, например, скелетными мышцами, чтобы сохранить этот сахар для мозга и сердца (разворот 127).

Незначительное нервное воздействие на секрецию инсулина и глюкагона. Кроме стимулирующей роли блуждающего нерва на секрецию инсулина, нервная система не играет важной роли в высвобождении панкреатических гормонов, которые сами по себе выполняют большую часть рутинного компенсационного механизма для поддержания постоянного уровня глюкозы в крови (развороты 123; 132).

Гипогликемия может иметь серьезные последствия для функций сердца и головного мозга. При длительном голодании все вышеупомянутые восстановительные механизмы не работают; уровень глюкозы в крови неизбежно опускается ниже критических пределов, в то время как ее потребление в сердце и мозгу должно продолжаться. Ниже 60 мг/дл – сердце слабеет, а высшая нервная, когнитивная и сознательная деятельность начинает разрушаться. Ниже 50 мг/дл – речь становится невнятной, а движения – несогласованными. Содержание глюкозы в крови ниже 30 мг/дл может привести к потере сознания и коме; при концентрации 20 мг/дл могут происходить конвульсии, а при 10 мг/дл необратимое повреждение головного мозга и гибель основных дыхательных центров приводят к смерти.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для А и те же цвета, как на предыдущей странице, – для глицерина (С), печени (О) и гликогена (Р). Используйте темный цвет для В.

1. Начните с номера 1 в верхнем левом углу, который указывает на снижение уровня глюкозы в крови (А¹). Раскрасьте эту часть кровеносной системы (А, А¹), двигаясь по часовой стрелке вплоть до середины страницы.

2. Раскрасьте гипоталамус (В) и глюкостат (А²).

Раскрасьте номер 2 и следуйте по пути к печени вниз, но не раскрашивайте пока что реакции в печени.

3. Сделайте то же самое с 3, 4, и 5.

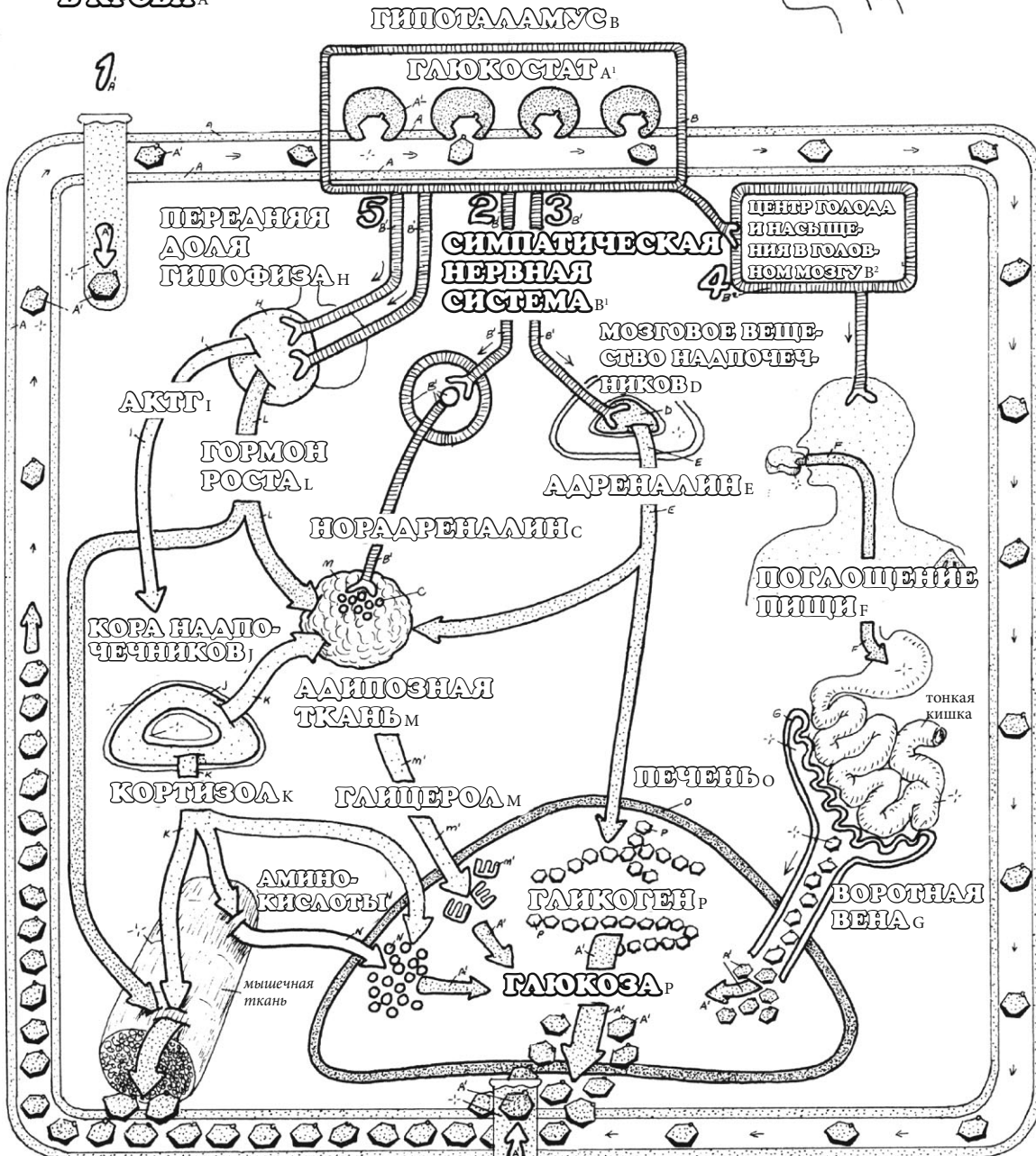
4. Раскрасьте превращение веществ в печени до глюкозы и выделение глюкозы в кровь; следуйте этому компенсаторному ответу на низкий уровень сахара в крови.

1-2 ЧАСА
ПОСЛЕ ЕДЫ:

ГЛЮКОЗА
В КРОВИ A'

головной мозг

КОНТРОЛЬ
СО СТОРОНЫ
НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ B'



От одного до двух часов после приема пищи непрерывное использование Глю тканями, особенно головным мозгом, снижает уровень Глю (1) в крови. Это обнаруживается нейронами "глюкостата" в гипоталамусе, которые инициируют серию ответных компенсаторных реакций. Симпатическая активация высвобождает норадреналин из нервных волокон (2) и адреналин - из мозгового вещества надпочечников (3). Адреналин стимулирует гликогенолиз в печени. Оба катехоламина способствуют расщеплению жиров в жировой ткани, обеспечивая жирными кислотами и глицерином. Мобилизованные жирные кислоты используются сердцем и мышцами, оставляя Глю для головного мозга и повышение уровня глюкозы в крови. Глицерин превращается в Глю в печени. Позже активация центра голода-насыщения гипоталамуса (4) приводит к приему пищи, увели-

чивающему потребление Глю и пул Глю в печени. Если потребление пищи дополнительно задерживается, гипоталамус стимулирует высвобождение гормона роста и АКТГ из гипофиза (5). Гормон роста способствует липолизу в адипозной ткани и снижает поглощение Глю в мышцах. АКТГ стимулирует высвобождение кортизола. Кортизол способствует действию гормона роста на жировые клетки, уменьшает поглощение Глю мышцами и стимулирует глюконеогенез в печени. Кортизол также повышает катаболизм белка в мышечной ткани, чтобы обеспечить аминокислоты для глюконеогенеза в печени. Повышенный выход Глю в печени и пониженный уровень поглощения Глю мышцами повышает уровень Глю в крови, обеспечивая доступность Глю жизненно важным органам, таким как головной мозг и сердце.

Здесь описывается взаимосвязь всех гормонов, участвующих в регуляции уровня сахара (глюкозы) в крови. Поскольку гипогликемия является потенциально опасным для жизни состоянием (разворот 131), многие гормоны действуют на повышение уровня сахара в крови. Только один гормон, инсулин, специфически участвует в понижении уровня сахара в крови, и это не является основной задачей этого гормона, а является следствием его действия. Печень, являясь центром депонирования и синтеза глюкозы, служит в качестве мишени для почти всех гормонов, участвующих в регуляции уровня сахара в крови и углеводного обмена.

ГОРМОНЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ УРОВЕНЬ САХАРА В КРОВИ

Гормоны, которые повышают уровень сахара в крови, – глюкагон из панкреатических островков, адреналин и норадреналин из мозгового вещества надпочечников, гормон роста из гипофиза, и кортизол из коры надпочечников.

Адреналин и глюкагон быстро повышают уровень сахара в крови. Сигналом для секреции этих гормонов является снижение уровня глюкозы в плазме, условие, которое обычно происходит в промежутке между приемами пищи. Адреналин и глюкагон имеют общий механизм повышения уровня сахара в крови. Они оба стимулируют клетки печени, чтобы увеличить гликогенолиз, тем самым мобилизовав глюкозу в печени (разворот 123; 125). Эти два гормона, хотя и отличаются химически, оба действуют на мембранные рецепторы в печени, которые ассоциированы с G-белками. Связывание активирует аденилатциклазу, которая повышает концентрацию цАМФ в клетках печени. Действуя в качестве вторичного посредника цАМФ, через каскад реакций, активирует фермент печени фосфогидролазу, которая действует на гликоген печени, высвобождая молекулы глюкозы. После того как пул свободной глюкозы в печени увеличивается, избыток глюкозы секретируется в кровь, компенсируя гипогликемию. Действие глюкагона регулируется гормональной обратной связью, в то время как адреналин опосредован работой головного мозга и симпатической нервной системы.

Гормон роста и кортизол медленно повышают уровень сахара в крови. Потребность в этих гормонах возрастает во время метаболических стрессов, таких как голодание, напряженные и длительные тренировки, а также невозможность ходить, когда прием пищи значительно задерживается. Продолжительная (но не опасная) гипогликемия и стрессовые сигналы от головного мозга обеспечивают стимуляцию секреции гормона роста и кортизола. Эти гормоны косвенно увеличивают уровень сахара в крови, либо повышая уровень субстратов для глюконеогенеза (например, аминокислот и глицерина), либо уменьшая поглощение или использование глюкозы в некоторых тканях (например, в мышцах), тем самым оставляя глюкозу в крови и повышая ее уровень в крови.

Кортизол повышает уровень сахара в крови с помощью катаболизма тканевых белков и повышения интенсивности превращения аминокислот в глюкозу в печени. Кортизол способствует катаболизму белков в периферических тканях, таких как скелетные мышцы, высвобождая аминокислоты. Кроме того, кортизол стимулирует синтез определенных ферментов печени – ферментов дезаминирования и глюконеогенеза, которые превращают свободные аминокислоты в глюкозу. Кортизол также уменьшает поглощение глюкозы мышцами (разворот 127).

Гормон роста повышает уровень сахара в крови с помощью мобилизации жирных кислот и экономного использования глюкозы. Гормон роста действует на клетки жировой ткани, чтобы увеличить липолиз триглицеридов (триацилглицеролов), мобилизуя глицерин и жирные кислоты (разворот 118). Глицерин превращается в глюкозу в печени путем

обратного гликолиза, повышая уровень глюкозы в печени и крови. В то же время использование жирных кислот в качестве топлива мышечной, сердечной и тканью печени экономит глюкозу для потребления теми тканями, которые в еще большей степени зависят от нее (особенно мозг). Катехоламины обладают действиями, аналогичными действию гормона роста в адипозной ткани и действию на углеводный обмен (разворот 125). Тем не менее, развитие влияния гормона роста занимает больше времени и длится дольше, будучи в долгосрочной перспективе более эффективной для выживания.

ГОРМОНЫ, Понижающие уровень сахара в крови

Инсулин снижает уровень сахара в крови, увеличивая поглощение глюкозы тканями. Основным гипогликемическим гормоном инсулин производится в панкреатических островках Лангерганса. Инсулин, секретиремый в ответ на увеличение уровня глюкозы в крови вскоре после приема пищи, увеличивает попадание глюкозы в мышечную и жировую ткань и способствует синтезу гликогена и хранения в печени; это приводит к снижению уровня сахара в крови (см. разворот 123).

Высокий уровень гормонов щитовидной железы может также снизить уровень сахара в крови за счет увеличения скорости обмена веществ. Повышенный уровень гормонов щитовидной железы, как при гипертиреозе или длительной адаптации к холоду, также может вызвать гипогликемию за счет увеличения скорости обмена веществ, но регуляция уровня сахара в крови – это не главный их эффект (разворот 119).

ПЕЧЕНЬ В ГОРМОНАЛЬНОМ ГОМЕОСТАЗЕ ГЛЮКОЗЫ

Печень является мишенью всех гормонов, регулирующих уровень глюкозы. Все гормоны, регулирующие уровень сахара в крови (инсулин, глюкагон, гормон роста, кортизол, адреналин) делают это частично влиянием на печень. Печень имеет специальные мембранные и ядерные рецепторы для всех этих гормонов, а также различные внутриклеточные вторичные посредники и сигнальные системы, такие как цАМФ, влияющие на эффекты гормонов и рецепторов.

Печень первой получает абсорбированную глюкозу. Печень, через свою особую связь с тонкой кишкой (воротную вену), имеет прямой доступ к углеводам, всасываемым из кишечника, что делает ее одновременно центром синтеза, доставки, хранения и производства глюкозы.

Переносчики глюкозы печени не зависят от инсулина. Печень поглощает большую часть избыточного уровня глюкозы в крови после приема пищи, задачу выполняют специальные переносчики глюкозы печени. Эти переносчики не зависят от инсулина (инсулин-нечувствительные GluT2).

Печень является депо гликогена. Печень является основным органом, регулирующим постоянство углеводного обмена в целом и уровень сахара в крови в особенности. Печень содержит ферменты, которые преобразуют гликоген в глюкозу и глюкозу – в гликоген. Примерно 500 г гликогена хранится в печени. Если предположить, что это равно 500 г глюкозы, тогда печени в 100 раз больше глюкозы, чем во всем объеме крови.

Только печень может синтезировать глюкозу. Поскольку печень содержит специальный фермент глюкозо-6-фосфатазу, которая гидролизует глюкозо-6-фосфат до свободной глюкозы, то это единственный орган в организме, который может синтезировать глюкозу и высвобождать ее в кровь, когда уровень глюкозы в печени выше, чем в крови. Это дает печени уникальную роль в обмене глюкозы и в качестве глюкостата.

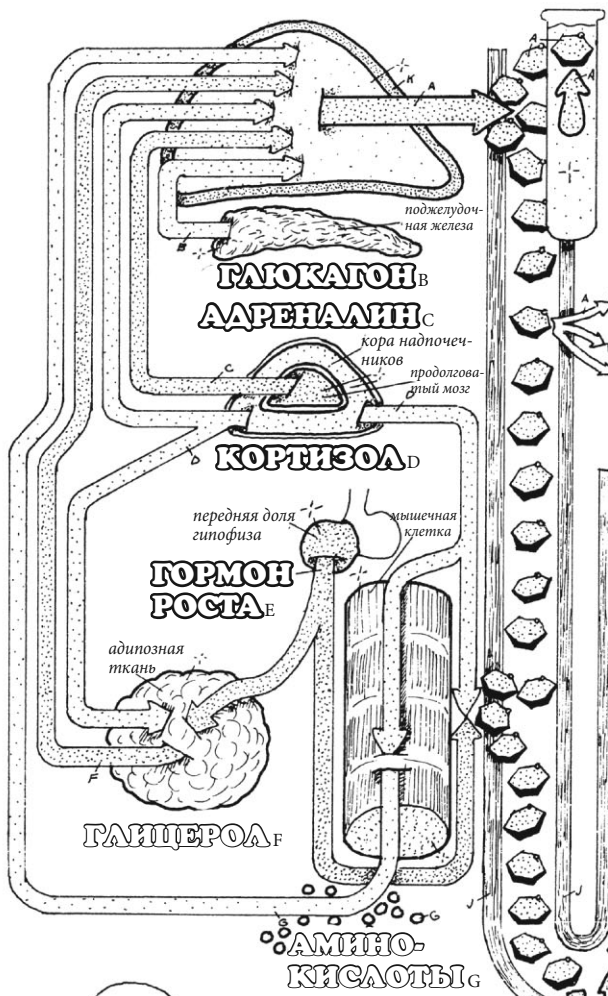
Печень может производить глюкозу из аминокислот, глицерина и лактата, но не из жирных кислот. Печень также преобразует глицерин в глюкозу и обратно, а аминокислоты – в глюкозу и обратно. Но печень не может синтезировать глюкозу из жирных кислот, что характерно для всех прочих животных клеток.

ЗАДАНИЯ: Все окрашенные названия, которые будут появляться на текущей странице, должны получить те же цвета, несмотря на то, что их буквенные обозначения могут отличаться

- Начните с длинных стрелочек в верхнем левом углу, представляющих различные гормоны, глицерин (F) и аминокислоты (G).

- Покрасьте три основных потребителя глюкозы в крови в верхнем правом углу.
- Покрасьте два гормона (щитовидной железы и инсулин), которые снижают уровень глюкозы.
- Покрасьте в нижней части гормональные влияния на печень.

ГОРМОНЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ



Глюкагон и адреналин стимулируют гликогенолиз в печени, чтобы увеличить уровень Глю в крови. Гормон роста мобилизует глицерол из адипозной ткани, чтобы преобразовать его в Глю в печени. Кортизол мобилизует аминокислоты из тканей и стимулирует печень, чтобы преобразовать эти кислоты в Глю. Снижение поглощения кортизола и гормона роста в мышцах косвенно повышает уровень Глю в крови. Тироксин, за счет увеличения кишечной абсорбции углеводов, также может повысить уровень сахара в крови.

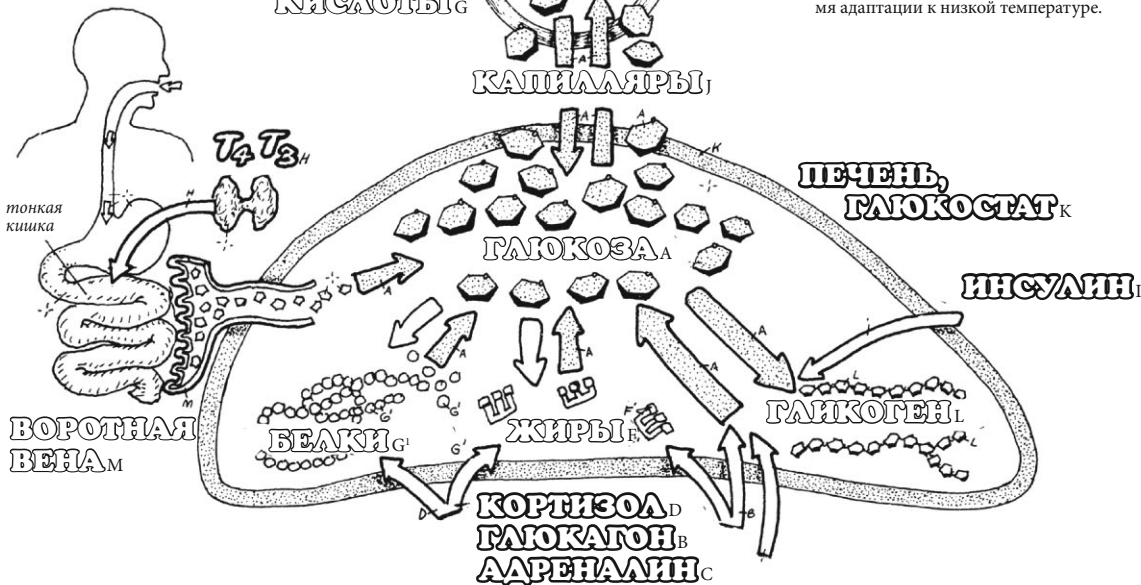
ПЕРВЫЕ ПОТРЕБИТЕЛИ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ А

При нормальных условиях мозг и нервные ткани полагаются исключительно на глюкозу в качестве топлива. Сердце и скелетные мышцы, особенно при активных условиях, также предпочитают глюкозу в качестве топлива. В состоянии покоя или во время восстановления после активной деятельности сердечная и мышечная ткани могут использовать также жирные кислоты.

ГОРМОНЫ, СНИЖАЮЩИЕ УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ



Функция инсулина – поставлять глюкозу тканям. Инсулин увеличивает поглощение глюкозы мышцами и жиром и способствует образованию гликогена в печени. Это единственный гормон, который снижает уровень глюкозы в крови. Гормоны щитовидной железы (T4, T3), за счет увеличения скорости обмена веществ, также могут снижать уровень глюкозы в крови, но это, как правило, происходит при гипертиреозе или во время адаптации к низкой температуре.



Печень, действуя как глюкостат, является основным органом для поддержания гомеостаза Глю. Печень преобразует различные моносахариды в Глю. В печени глицерин, полученный в результате катаболизма жиров, аминокислоты – в результате катаболизма белков, а также лактат – в результате анаэробного гликолиза, могут быть преобразованы в глюкозу. Печень хранит глюкозу в виде гликогена и мобилизует глюкозу путем гликогенолиза. Это единственный орган, который может выделять глюкозу в кровь, так как он содержит фермент Глю-6-фосфатазу. Многочисленные гормоны, в том числе инсулин, глюкагон, кортизол, адреналин и гормоны щитовидной железы, воздействуют на печень, чтобы влиять на эти обменные процессы.

ТИПЫ АДИПОЗНОЙ ТКАНИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЖИРОВ

Жиры организма делятся на энергетические и структурные. Энергетические жиры хранятся в жировых депо *адипозной ткани*, которая состоит из *жировых клеток* с крупными цитоплазматическими запасами жира. Адипозная ткань активна, непрерывно формируется и расщепляет жиры. Она находится в брюшной полости, внутри или вокруг органов (мышц, сердца), а также и под кожей. *Подкожный жир* помогает в тепловой изоляции. Бурый жир является формой подкожного, но с большим количеством митохондрий, выделяющих в основном тепло (а не АТФ) при окислении, чтобы защитить организм от низких температур. Расположение бурого жира, структура и физиология обсуждаются на разворотах 140 и 141. *Структурные жиры* (фосфолипиды, холестерин) не используются для производства энергии; фосфолипиды находятся в клеточных мембранах, а функции холестерина заключаются в синтезе стероидных гормонов, витамина D и миелиновой оболочки нейронов (разворот 135).

ОСНОВЫ ХИМИИ ЖИРОВ

Триглицериды (ТГ, *триацилглицерины*, *нейтральные жиры*) являются запасными жирами (жировыми отложениями). Они суть сложные эфиры *глицерина* и *трех жирных кислот* (ЖК). ЖК – это длинные углеводородные цепи с одной карбоксильной группой на одном конце. Чем длиннее цепь и чем меньше число двойных связей, тем ниже текучесть ЖК и связанного с ними ТГ. Наиболее часто встречающиеся ЖК в организме – это пальмитиновая, стеариновая и олеиновая кислоты с цепями от 14 до 16 атомов углерода в длину. ТГ расщепляются либо полностью – на глицерин и ЖК, либо не полностью – на ЖК и моно- или диглицериды. Расщепление ТГ (*липолиз*) катализируется различными ферментами липазами в кишечнике, печени и адипозной ткани.

ЖИРЫ КАК ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ

Жиры занимают мало места и высвобождают много энергии. Жиры идеально подходят для хранения энергии, поскольку на единицу массы они занимают меньший объем и производят больше энергии (АТФ), чем углеводы или белки. При окислении 1 г жира дает 9,3 ккал – в 2,3 раза больше, чем 1 г углеводов или белков. Некоторые ткани легко используют ЖК для получения энергии; 60% потребностей базальной энергии сердца выполняют жиры, главным образом ЖК. Скелетные мышцы также используют ЖК, чтобы получить энергию – особенно во время восстановления после физических нагрузок, чтобы пополнить истощенные запасы АТФ, креатинфосфата и гликогена (разворот 27).

ЖК претерпевают β -окисление, чтобы сформировать АТФ или превратиться в аминокислоты. Чтобы высвободить свою энергию, ЖК распадется до ацетата (ацетил-КоА) с помощью процесса, называемого β -окислением. Ацетил-КоА затем окисляется до CO_2 и H_2O в митохондриях для синтеза АТФ (разворот 6).

Глицерин можно окислить путем гликолиза или использовать для формирования глюкозы. Оба продукта липолиза триглицеридов – глицерин и ЖК – можно использовать для производства энергии. Глицерин может быть превращен в промежуточные соединения гликолиза, а затем в пируват, который потом участвует в *цикле Кребса* с образованием АТФ (разворот 6). В качестве альтернативы глицерин может быть преобразован в глюкозу в печени (глюконеогенез); глюкоза используется тканями, такими как мозг, для получения энергии.

ОБМЕН ЖИРОВ В АДИПОЗНОЙ ТКАНИ

Глицерин и ЖК этерифицируются, чтобы образовать запасные жиры (липогенез). После приема пищи с углеводами жировые клетки адипозной ткани, стимулируемые инсулином, поглощают обильное количество глюкозы из плазмы и преобразуют ее в глицерин и ЖК. Глицерин

(спирт) и ЖК (кислоты) затем этерифицируются с образованием ТГ (липогенез). Жирная еда увеличивает уровень в крови хиломикронов – липопротеиновых частиц, для молекул просто громадных размеров, переносящих поглощенные ТГ и холестерин в крови (разворот 79). В капиллярах адипозной ткани и печени фермент под названием *липопротеинлипаза* гидролизует глицериды, высвобождая глицерин и ЖК. Они поглощаются жировыми клетками и заново этерифицируются с образованием запасных ТГ. ТГ с достаточно длинными цепями имеют тенденцию затвердевать, и поэтому их легко хранить. Повышенный запас твердых жиров в цитоплазме увеличивает размер жировых клеток, которые накапливаются в толстых *жировых отложениях* адипозной ткани. Чрезмерные неиспользуемые запасы мы называем *тучностью* (разворот 139).

Липаза расщепляет запасные жиры до глицерина и ЖК (липолиз). При стимулировании катехоламинами и другими гормонами (разворот 134) ТГ расщепляются с помощью ферментов липаз с выделением глицерина и ЖК в кровь. Мобилизованные ЖК затем используются сердцем, мышцами и печенью для получения энергии. Глицерин обычно захватывается печенью, чтобы синтезировать новую глюкозу.

МЕТАБОЛИЗМ ЖИРОВ В ПЕЧЕНИ

Печень может преобразовывать жиры в белки и глюкозу и наоборот.

Печень, как и адипозная ткань, способна к образованию, деградации и хранению жиров, хотя жировые гранулы в гепатоцитах печени не предназначены для длительного хранения. Особое значение печени заключается в ее способности к метаболическому взаимопревращению между жирами, углеводами и белками. В печени гепатоциты содержат все ферменты, необходимые для этих химических реакций. Например, избыток глюкозы может быть преобразован в жирные кислоты, которые затем либо включаются в ТГ, либо используются тканями для нужд внутреннего употребления. Глицерин может быть превращен в глюкозу путем обратного *гликолиза*, а затем – в *глюкоген*. ЖК могут быть преобразованы в некоторые аминокислоты, и наоборот. Затем из этих аминокислот могут синтезироваться белки. Единственная реакция, которую, вообще говоря, печень и животные клетки, не могут проводить в данном случае, – это преобразовывать ЖК в глюкозу.

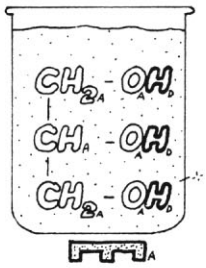
В печени могут образовываться холестерин и кетоновые тела. Главная роль печени в жировом обмене – это создание *холестерина* и *кетоновых тел*. Холестериновый обмен подробно описан на развороте 135. Когда уровень углеводов является низким в рационе или в клетках (как при диабете), печень расщепляет ЖК до ацетата (ацетил-КоА). Когда доступный пул ацетил-КоА превышает нагрузку на митохондрии, молекулы ацетата, вместо этого, *конденсируются* вместе с образованием соединений, таких как *ацетоуксусная кислота*, *ацетон* и другие *кетокислоты*, вместе называемых кетоновыми телами. Кетоновые тела просачиваются из печени в кровь, где они выводятся через почки при выделении. Избыток кетоновых тел в крови приводит к *кетозу* и *метаболическому кетоацидозу* – симптомам, которые могут быть фатальными, как это бывает при нелеченом диабете с нехваткой инсулина (тип I).

Кетоны в норме экскретируются, но могут использоваться в качестве топлива по мере необходимости. У здоровых взрослых кетоновые тела мало используются для выработки энергии. Зато у новорожденных, у беременных женщин и у лиц, подвергнутых длительному голоданию, многие ткани, в частности головного мозга, претерпевают метаболическую адаптацию, увеличивая скорость поглощения и утилизации кетоновых тел для получения энергии. Эта способность считается нужной не только для бесперебойного функционирования головного мозга (органа, который обычно использует только глюкозу) при голодании, но и для удаления токсичного кетона у новорожденных и голодающих.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для I и желтый – для C. Используйте светлые цвета для глицерина (A) и жирных кислот (B), а голубой – для D.

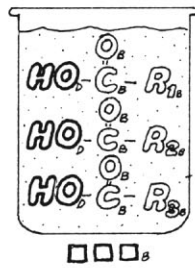
1. Покрасьте верхние материалы по структуре жира. Обратите внимание, что в кубе, обозначающем ТГ в твердом виде, все буквы получают цвет триглицерида (C).

2. Раскрасьте метаболизм жиров, согласно нумерованной последовательности, начиная с потребления гамбургера. Следует отметить, что шаг (7) заканчивается образованием глюкозы в печени. Затем приступайте к (8) в нижней ячейке.

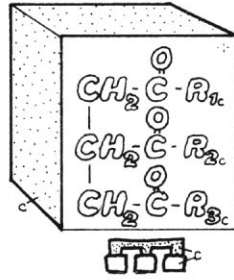


ГЛИЦЕРИН
(СПИРТ) _A

+



ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ
(КИСЛОТЫ) _B

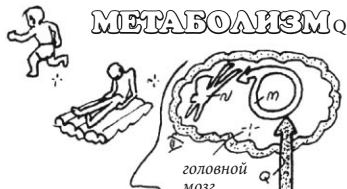


ТРИГЛИЦЕРИДЫ (НЕЙТРАЛЬНЫЙ ЖИР) _C
РАСТВОРИМОСТЬ
ТЕКУЧЕСТЬ

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЖИРА



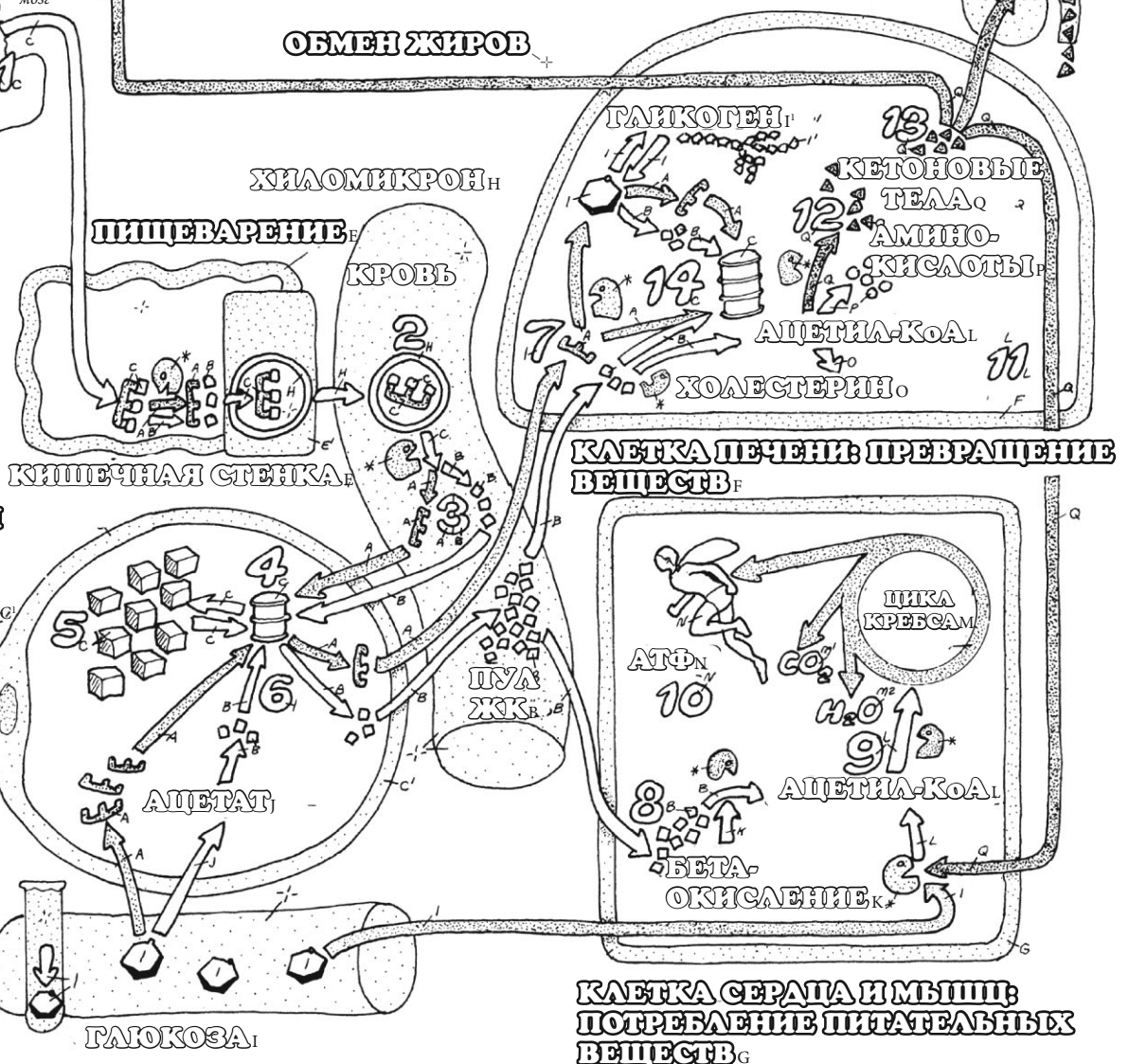
Триглицериды (ТГ) представляют собой сложные эфиры глицерина (Г) и трех жирных кислот (ЖК). ТГ существует в жидкой форме, если их ЖК имеют относительно короткие цепи и относительно большое число ненасыщенных связей.



ЭКСКРЕЦИЯ КЕТОНОВ



ОБМЕН ЖИРОВ



Пищевые ТГ (1) транспортируются по крови в хиломикронах (2). В печени и капиллярах адипозной ткани липопротеинлипаза расщепляет ТГ в хиломикронах, образуя ЖК и Г (3). Они входят в жировые и печеночные клетки. В жировых клетках ЖК и Г этерифицируются, образуя ТГ (4). ТГ потом хранятся (5). При дефиците глюкозы (Глю) ТГ лизируются, чтобы мобилизовать ЖК и Г (6). Г поглощается печенью с образованием новой Глю (7). ЖК усваиваются сердцем и мышцами (8). β -окисление преобразует ЖК в ацетил-КоА (АС) (9). Ацетил-КоА используется для производства АТФ (10). Сердце и мышцы используют ЖК при базальных условиях и во время восстановления от чрезмерной активности. В печени ацетил-КоА используется для синтеза холестерина и аминокислот, но не Глю (11). Избыточные молекулы ацетил-КоА конденсируются, образуя кетонотелье (Т) (12). КТ выводятся через почки или, в исключительных условиях, используются мышечной и мозговой тканями (13). При избытке Глю печень превращает Глю в ЖК и Г, наконец, в ТГ (14). Печень также этерифицирует пищевые ЖК и Г в ТГ. ТГ временно хранятся в печени или транспортируются в адипозную ткань для длительного хранения.

ЖИРОВАЯ КЛЕТКА: ЗАПАСЫ, ЛИПОЛИЗ _C

ГЛЮКОЗА _I

Как и углеводы, жиры используются для получения энергии; метаболизм жиров и углеводов тесно связаны между собой, и многие нервные и гормональные факторы, регулирующие углеводный обмен, также принимают участие в регуляции метаболизма жиров.

ГОРМОНЫ, УСИЛИВАЮЩИЕ ОТЛОЖЕНИЕ ЖИРА

Инсулин является основным гормоном, способствующим образованию жира (липогенезу). Инсулин секретируется после приема углеводной пищи. Его действие на жировые клетки вызывает три эффекта. Первоначально инсулин увеличивает поглощение глюкозы; жировые клетки используют глюкозу для липогенеза, образуя жирные кислоты и глицерин, которые в дальнейшем этерифицируются в триглицериды. Второе действие инсулина происходит в том случае, если гипергликемия имеет выраженный и продолжительный характер; в этом случае инсулин также способствует активности и синтезу жиорообразующих ферментов, повышению эффективности жировых клеток для образования жира из углеводов. Это действие инсулина также происходит в печени. Третье действие инсулина на жировые клетки связано с ингибированием гормон-чувствительных липаз, что приводит к снижению липолиза. Короче говоря, инсулин снижает мобилизацию жирных кислот и увеличивает образование жира и отложение в жировой ткани и печени. Эта реакция является адаптивной для экономии энергии организма во время доступности пищи, так как лишняя еда хранится в виде жира, и эти жировые запасы могут быть мобилизованы в случае необходимости, чтобы обеспечить организм энергией.

Эстрогены стимулируют образование жира у женщин. У женщин обычно на 5% больше жира, чем у мужчин. Эстрогены, женские половые гормоны, способствуют образованию дополнительных жировых запасов и распределению подкожного жира в женском организме, и этот жир появляется в период полового созревания, и образуется во время беременности.

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАСЩЕПЛЕНИЮ ЖИРА (ЛИПОЛИЗУ)

Симпатическая система и катехоламины быстро стимулируют липолиз и мобилизуют жирные кислоты. Во время напряженной физической активности или голодания прием пищи задерживается, и уровень сахара в крови находится под угрозой. Снижение уровня сахара в крови (глюкозы) вызывает реакции *глюкостата гипоталамуса* (развороты 131; 138). Симпатическая нервная система активируется, побуждая симпатические нервы и мозговое вещество надпочечников к высвобождению *катехоламинов (адреналин, норадреналин)*, которые стимулируют липолиз в клетках жировой ткани (разворот 125).

Катехоламины вызывают высвобождение цАМФ и активацию гормон-чувствительной липазы в жировых клетках. Катехоламины связываются со своими рецепторами, которые связаны с G-белками и с активацией аденилатциклазы, повышающей уровень цАМФ (вторичного посредника) внутри жировых клеток. Действие цАМФ приводит к стимуляции специального фермента в жировых клетках, называемого *гормон-чувствительной липазой*. Эта липаза катализирует превращение хранящихся *триглицеридов в жирные кислоты (ЖК) и глицерин*, но ее активация подвергается стимуляции катехоламинов из плазмы или симпатических нервов.

Жирные кислоты являются источниками энергии для сердца и мышц. Мобилизованные жирные кислоты попадают в кровь, представляя свежее топливо для сердца и мышц и сберегая глюкозу. Глицерин поглощается *печенью* и превращается в глюкозу (глюконеогенез). Эти события уменьшают гипогликемию и увеличивают поставки глюкозы в головной мозг.

Гормон роста делает жировые клетки чувствительным к катехоламинам, повышая мобилизацию жирных кислот. При длительной напряженной физической активности или голодании глюкостат гипоталамуса индуцирует активацию гипоталамуса для высвобождения *гормона роста (ГР)* из гипофиза. Гормон роста оказывает выраженное липолитическое действие на жировые

РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ЖИРОВ

клетки и клетки печени, мобилизуя жирные кислоты и глицерин (разворот 118). Проявление этих эффектов занимает больше времени, но они больше делятся, чем у катехоламинов. Для того чтобы оказывать эти влияния, гормон роста увеличивает чувствительность жировых клеток и клеток печени к катехоламинам, возможно, за счет увеличения их рецепторов или внутриклеточных медиаторов, так что катехоламины вызывают более интенсивное расщепление жиров, что приводит к большей мобилизации жирных кислот. Гормон роста, путем снижения употребления углеводов в мышцах, увеличивает использование ими жирных кислот для энергии, тем самым сберегая глюкозу.

Кортизол оказывает разносторонние стимулирующие действия на липолиз и мобилизацию жира. Еще одним гормоном, усиливающим липолиз, является *кортизол*, высвобождающийся из коры надпочечников. Кортизол высвобождается довольно быстро в ответ на стимуляцию гормоном АКТГ, выход которого из гипофиза индуцируется стрессом и, в свою очередь, происходит в ответ на высвобождение КРГ из гипоталамуса (развороты 117; 127). Липолитические действия кортизола проявляются несколькими способами. Очень важным механизмом является "разрешительное" действие. Кортизол должен присутствовать для того, чтобы были реализованы липолитические эффекты катехоламинов и ГР на жировые клетки. Механизм реализации разрешительного действия кортизола неизвестен. Кортизол также оказывает прямое влияние, увеличивая катаболизм жиров в жировой ткани и окисление жирных кислот и образование *кетонных тел* в печени. Эти эффекты происходят во время реакций организма на длительное недоедание и голодание (разворот 127).

РОЛЬ ЛЕПТИНА В ДОЛГОВРЕМЕННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЖИРА В ОРГАНИЗМЕ

Лептин является гормоном жировой ткани. Белковый гормон под названием лептин (от греч. "тощий") не так давно обнаружен в крови, он активно участвует в долгосрочном жировом обмене. Лептин секретируется из жировой ткани; скорость секреции и содержание в плазме пропорционально содержанию жира в организме.

Лептин оказывает обратное воздействие на гипоталамус, регулируя содержание жира в организме. Увеличение содержания жира связано с повышенной секрецией лептина, который действует на гипоталамус, снижая аппетит и тягу к еде, а, возможно, и увеличивая выход мобилизующих жир гормонов (гормона роста, катехоламинов), чтобы использовать лишний жир для получения энергии. Мыши, лишённые лептина или его рецепторов, страдают ожирением. Действие лептина на гипоталамус не принимается во внимание в особых случаях – например, когда животные готовятся к спячке, беременности и лактации. Роль лептина в ожирении человека подробно описана на развороте 139.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖИРОВ

Нормальное содержание жира для взрослых мужчин и женщин составляет около 15% и 20% от веса тела соответственно. Увеличение количества жира в организме может происходить в нормальных условиях, как при беременности, или в ненормальных условиях, как при *тучности*. Причины ожирения могут быть генетическими, или опосредованы окружающей средой, или тем и другим вместе (разворот 139). Привычки неправильно питаться, в том числе чрезмерно много употреблять жиров и углеводов, а также снижение физической активности относятся к числу контролируемых факторов. Аномально низкое содержание жира организма может привести к *нервной анорексии* (а скорее, все это вызвано ею). Ожирение и анорексия могут быть связаны с эндокринными изменениями, что приводит к измененному липолизу и липогенезу. Полагают, что изменения секреции инсулина и лептина способствуют развитию ожирения. Измененный метаболизм жиров происходит при диабете II типа и при сосудистых заболеваниях (например, ишемическая болезнь сердца). Пипотиреоз часто ассоциируется с повышенным содержанием жира, а гипертиреоз – с уменьшенным.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для F, фиолетовый – для E, те же цвета для жирных кислот (B), глицерина (C), триглицеридов (D) и печени (L), которые использовали на предыдущей странице.
1. Начните сверху и следуйте числам 1–5 к клеткам жира (D¹) и печени (L) без окрашивания действия в этих клетках. Затем

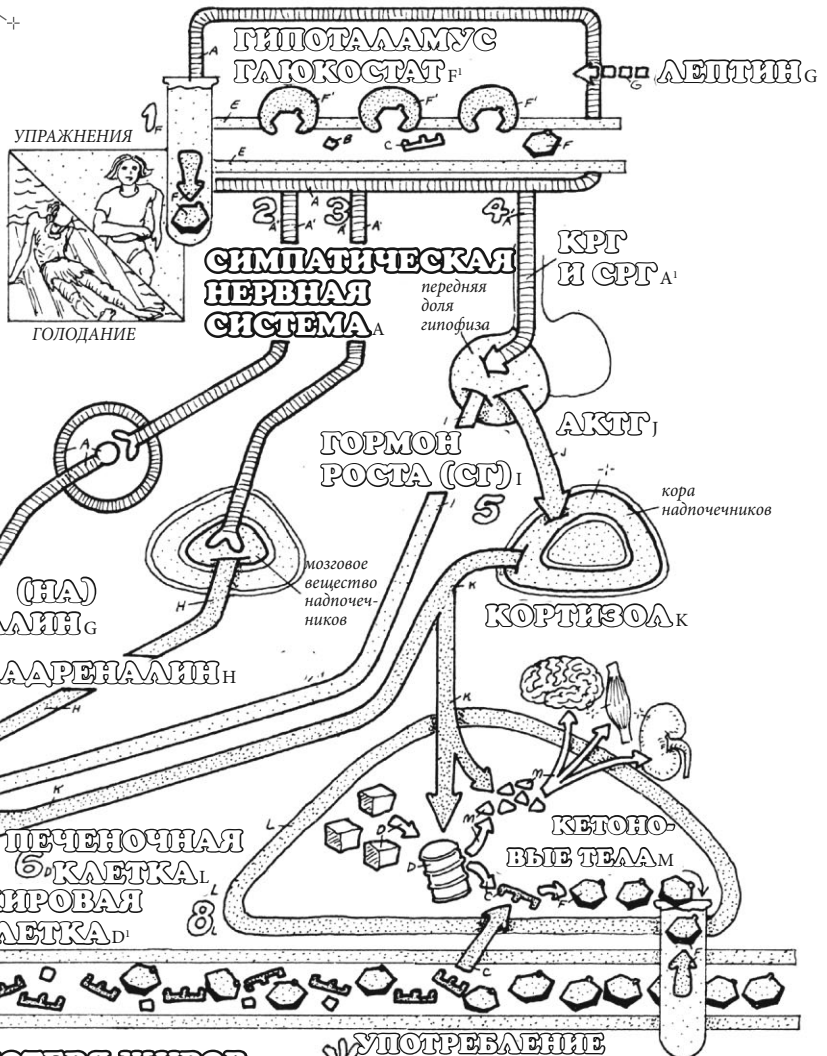
раскрасьте 6 и 7 и от элементов, плавающих в капилляре, – к клетке печени (L) справа.

2. Раскрасьте нижнюю часть, начиная с номера 1 в нижнем левом углу.

НЕРВНЫЙ И ГУМОРАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ ОБМЕНА ЖИРОВ

**ЖИРНАЯ КИСЛОТА (ЖК) В
ГЛИЦЕРИН (Г) С
ТРИГЛИЦЕРИДЫ (ТГ) D
КАПИЛААР E
ГЛЮКОЗА (ГЛЮ) F**

Гипогликемия (1), из-за напряженной физической активности или голода, активизирует гипоталамус, высвобождая НА (норадреналин) из симпатических волокон (2) и А (адреналин) из мозгового вещества надпочечников (3). НА и А действуют на жировые клетки, стимулируя гормон-чувствительную липазу и усиливая липолиз. Продолжительный стресс стимулирует высвобождение СРГ (соматотропин-рилизинг гормона) и КРГ (кортикотропин-рилизинг гормона) (4) из гипоталамуса, вызывая высвобождение СГ (гормона роста) и АКТГ (5) из гипофиза. АКТГ высвобождает кортизол из коры надпочечников. При наличии кортизола гормон роста усиливает липолиз в жировых клетках (6), мобилизуя ЖК (жирные кислоты) и Г (глицерин). ЖК используются в сердце и мышцах (7) для энергии. В печени (8) жирные кислоты используются в качестве топлива или для кетогенеза. Кортизол усиливает это действие. При длительном голодании кетонные тела используются головным мозгом и тканями в качестве топлива. Мобилизованный глицерин преобразуется в печени до глюкозы.



ГОРМОНАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ

ПОТЕРЯ ЖИРОВ D

Физическая активность (1) стимулирует потребление энергии и выделение липолитических гормонов (2). Они мобилизуют ТГ в жировых депо (3) с образованием жирных кислот и глицерина (4) и предотвращают отложение твердых жиров (5).

УПОТРЕБЛЕНИЕ ПИЩИ

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ЖИРА D

При отсутствии физической активности переданные стимулируют высвобождение инсулина (6). Инсулин способствует поглощению глюкозы жировыми клетками (7) и ингибирует действие гормон-чувствительной липазы (8). Синтезируются ТГ, и накапливаются жиры (9), в результате чего проявляется гипертрофия жировых клеток в виде ожирения (10). Пищевые жиры приводят к сходным результатам (11). Лептин, выделяемый жировой тканью, снижает аппетит (12).

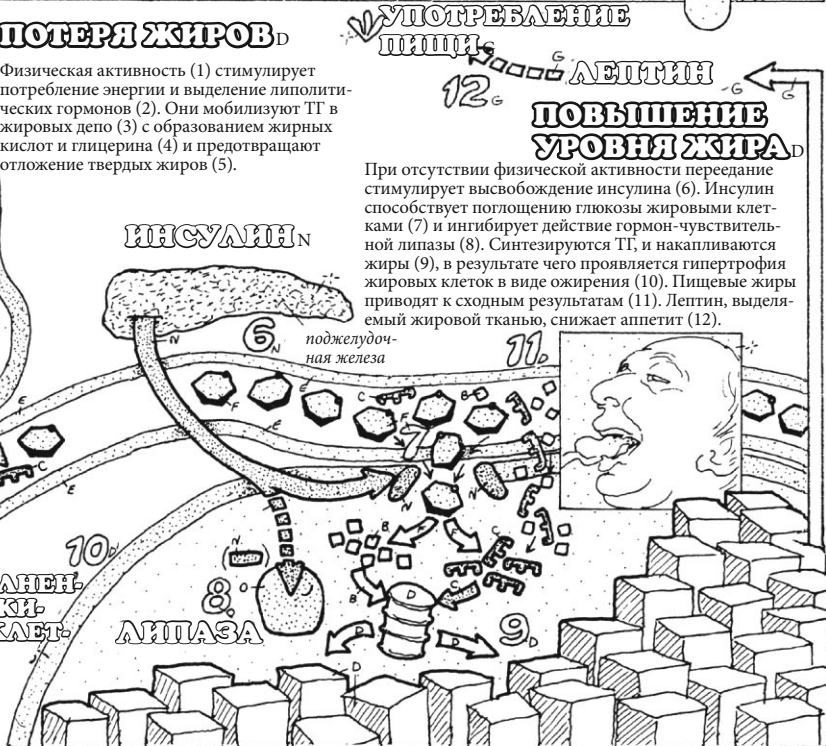
КЛЕТКА БЕЗ ЖИРА



ЖИРНАЯ КИСЛОТА B
ГЛИЦЕРИН C
ТРИГЛИЦЕРИД D

ЗАПОЛНЕННАЯ ЖИРОМ КЛЕТКА D⁹

ЛИПАЗА 8



Холестерин выполняет множество функций, кроме топливной.

Холестерин является структурным жиром животного происхождения. Это *стерин*, синтезируемый из *ацетата*, главным образом, в печени; кора надпочечников и половые железы также синтезируют холестерин. В печени он используется для образования *солей желчных кислот*, чтобы облегчить переваривание жиров в кишечнике. Он является предшественником половых и адренокортикальных стероидов и витамина D₃ в коже. Холестерин является компонентом миелиновой оболочки нервной ткани и в слое кожи (наружный ороговевший слой), который помогает сделать кожу водонепроницаемой и предотвращает испарение воды. В мембранах клеток и некоторых клеточных органелл холестерин помогает стабилизировать движение *фосфолипидных цепей*.

Пищевой холестерин в сравнении с эндогенным. В организме холестерин может быть экзогенным (пищевым) или эндогенным – то есть, синтезируемым в тканях, главным образом в печени. Пищевой холестерин поступает исключительно с продуктами животного происхождения (яичный желток, печень, жирные сорта мяса, сыр). Холестерин всасывается в кишечнике с другими жирами в виде *хиломикронов*, крупных *липопротеиновых частиц* (ЛПЧ) (разворот 79). Хиломикроны перевариваются с помощью фермента *липопротеинлипазы* в капиллярах печени и адипозной ткани. Триглицериды доставляются в адипозную ткань, а оставшиеся холестерин и фосфолипиды доставляются в печень (разворот 133).

Холестерин может быть образован в печени из ацетата. Чтобы образовать холестерин, ацетат печени (ацетил-КоА) подвергается нескольким реакциям с образованием *мевалоновой кислоты*, которая превращается сначала в *скалан*, а затем в холестерин. Холестерин регулирует свой собственный синтез с помощью ингибирования субстрата фермента, который образует мевалоновую кислоту. Пищевой холестерин ингибирует синтез холестерина печени таким же образом. Большая часть холестерина печени используется для образования солей желчных кислот (например, холата), которые помогают переваривать жир путем *эмульгирования* (разворот 77).

Холестерин печени экспортируется в ткани упакованным в липопротеиновые частицы. Печень поставляет холестерин большинству тканей через кровь. Холестерин упакован в ЛПЧ, которые напоминают хиломикроны. ЛПЧ имеют различный состав жиров и белков и бывают разного размера и плотности. Чем выше содержание жира в ЛПЧ, тем ниже их плотность. Каждая ЛПЧ имеет ядро из гидрофобных жиров (триглицериды и холестерин в качестве *холестериновых эфиров*), покрытое оболочкой гидрофильных белков и фосфолипидов. Белок в оболочке, называемый *апопротеином* (*аполипопротеином*), очень важен, так как он связывается с рецепторами ткани, которые связывают ЛНП.

Липопротеиновые частицы различаются по размеру, плотности и содержанию липидов. ЛПЧ различаются по размеру от 10 до 80 мкм. Холестерин на экспорт транспортируется в самых больших ЛПЧ плазмы – *липопротеинах очень низкой плотности* (ЛОНП). В плазме они превращаются в более мелкие липопротеины – *липопротеины низкой плотности* (ЛНП) и *липопротеины промежуточной плотности* (ЛПП) – с помощью действия ферментов. Холестерин поступает непосредственно в ткани в составе ЛНП. После попадания в клетки ткани холестерин используется для разнообразных функций, названных выше. Избыток холестерина упаковывается в самые маленькие из ЛПЧ – *липопротеины высокой плотности* (ЛВП) – и транспортируются обратно в печень для переработки.

Гормоны щитовидной железы и половые гормоны влияют на уровень холестерина. Гормоны щитовидной железы уменьшают уровень холестерина в плазме за счет увеличения его поглощения печенью и тканями. *Эстрогены*, женские половые стероидные гормоны, снижают уровень холестерина, в то время как *андрогены*, мужские половые стероидные гормоны, увеличивают его. Такие эффекты половых стероидов

могут быть связаны с более высоким уровнем развития атеросклероза (см. ниже) у мужчин.

ХОЛЕСТЕРИН, АТЕРОСКЛЕРОЗ И БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Холестерин способствует развитию атеросклероза и болезней сердца. Это заболевание несет ответственность за почти половину всех смертельных случаев, в основном у мужчин, и, причем, у пожилых. Когда внутренняя стенка артерии повреждена, *тромбоциты* прилипают к месту повреждения, стимулируя *фиброз*. Холестерин плазмы оседает на этих отложениях, наряду с *ионами кальция*, образуя твердые, кальцинированные *холестериновые бляшки*. Атеросклероз участвует во многих артериальных заболеваниях, таких как *артериосклероз* (затвердевание артерий).

Скопление бляшек в просвете коронарных артерий (острая окклюзия сосудов) уменьшает приток крови к различным частям сердца, что приводит к коронарной *ишемии*. Бляшки также способствуют образованию сгустков крови (тромбов), которые блокирует приток крови к частям сердца (тромбоз), что приводит к сердечным приступам. Подобные события могут произойти и в артериях головного мозга, что приводит к инсультам (устаревшее название: апоплексический, или мозговой, удар).

ЛНП откладывают холестерин в сосудистых бляшках. В настоящее время считается, что высокий уровень холестерина в плазме, в частности холестерина в ЛНП ("плохого холестерина"), способствует образованию бляшек. Предположительно, частицы ЛНП, поступая из печени к тканям в больших количествах и со специфическими рецепторами для связывания с тканью, с большей вероятностью прикрепляются к поврежденным стенкам артерий и откладывают холестерин в этих местах. В противоположность этому, холестерин в частицах ЛВП ("хороший холестерин"), направляющийся из тканей в печень, не оседает в очагах поражения.

Низкий уровень холестерина в плазме и высокое соотношение ЛВП:ЛНП снижают число бляшек и частоту сердечно-сосудистых заболеваний. Нормальный диапазон уровня холестерина в плазме составляет 120–220 мг/дл (в среднем 170 мг/дл). Высокое потребление холестерина с пищей способствует болезням за счет повышения уровня холестерина в плазме. Снижение уровня холестерина в плазме с помощью диеты и лекарств (которые ингибируют синтез холестерина) снижают образование бляшек и может даже обратить его вспять. Рекомендуемый максимальный уровень холестерина в плазме для мужчин с семейной историей болезни сердца составляет 180 мг/дл, так как число поражений артериальными бляшками и сердечных приступов увеличивается выше этого предела; для женщин, подверженных риску, эта величина составляет 200 мг/дл.

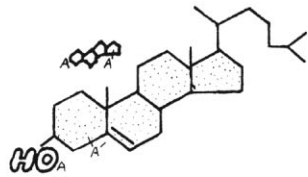
Дополнительно к снижению уровня общего холестерина в плазме, чтобы предотвратить образование бляшек и болезней сердца, проявляется высокое соотношение холестерина ЛВП к ЛНП. Идеальными значениями для холестерина ЛВП ("хороший холестерин") являются > 35 мг/дл и для холестерина ЛНП ("плохой холестерин") – < 130 мг/дл. Женщины имеют более низкие уровни ЛНП и более высокие уровни ЛВП, чем мужчины, вероятно, из-за более высокого уровня эстрогена, что может быть причиной более низкой частоты сердечных заболеваний у них на пятом десятке (после сорока).

Роль пищевых жирных кислот. Было показано, что пищевые жирные кислоты играют определенную роль в уровне холестерина в плазме и атеросклерозе через влияние на содержание холестерина в ЛПЧ. *Мононенасыщенные жиры* присутствуют в оливках, миндале, авокадо, канадском рапсе и настоятельно рекомендуются, так как они повышают уровень холестерина ЛВП и снижают уровень холестерина ЛНП (т.е. увеличивают их соотношение); *полиненасыщенные жиры* (растительные масла) тоже хороши, но в основном они увеличивают уровень холестерина ЛВП. *Насыщенные жиры* (коровье масло, животные жиры, а также гидрогенизированные растительные масла) должны быть сведены к минимуму, так как они повышают уровень холестерина ЛНП.

ЗАДАНИЯ: Используйте те же цвета, которые были использованы на предыдущей странице, для В и К. Используйте фиолетовый для D и красный – для М. Используйте яркий цвет для А.

1. Раскрасьте химическую структуру холестерина в верхней части страницы и его функции в организме в верхнем правом углу.
2. Следуйте пронумерованной последовательности, начиная с употребления в пищу жиров и холестерина.

ХОЛЕСТЕРИН^A



ТРИГЛИЦЕРИДЫ^B

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА^A

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ^A

СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ^A

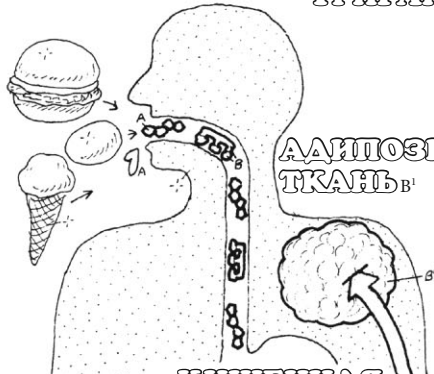
ПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА^A



МИЕЛИН^A



КОЖА^A



АДИПОЗНАЯ ТКАНЬ^B

Холестерин (X) представляет собой стероидный липид с полярной гидроксильной группой и неполярным углеводородным кольцом. X может быть образован из ацетата в тканях или поступить с продуктами животного происхождения. X служит в качестве предшественника для солей желчных кислот в печени, для стероидных гормонов в гонадах и коре надпочечников, а также витамина в коже. X стабилизирует липидные цепи в клеточных мембранах и является составной частью миелина в нервной ткани. В коже X предотвращает потерю воды и ее же проникновение.

КИШЕЧНАЯ СТЕЙКА^C

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ^A

КАПИЛААР^D

ЛИПОПРОТЕИНЫ:
 ХИЛОМИКРОНЫ^E
 ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ,
 ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ПЛОТНОСТИ^H
 НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ,
 ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ,
 ЛОНП^G
 ЛНП^I
 ЛВП^J
 ЛНП^K
 ЛВП^L
 ЛНП^M
 ЛВП^N
 ЛНП^O
 ЛВП^P
 ЛНП^Q
 ЛВП^R
 ЛНП^S
 ЛВП^T
 ЛНП^U
 ЛВП^V
 ЛНП^W
 ЛВП^X
 ЛНП^Y
 ЛВП^Z

Пищевой X (1) начинает циркулировать в составе хиломикрон (2). Триглицериды направляются в адипозную ткань (3), а X направляется в печень (4). В печени X ингибирует синтез эндогенного X (5) и образует соли желчных кислот для эмульгирования жиров для пищеварения (6). Печень также поставляет X в ткани в составе крупных ЛПЧ очень низкой плотности (ЛОНП) (7). ЛОНП в плазме превращаются в более мелкие частицы – ЛПЧ низкой плотности и промежуточной плотности (ЛНП, ЛПП) (8). ЛНП поставляют X в ткани (9). Этот X ингибирует локальный синтез X (10), а также участвует в структуре и активности клеток (11). Избыток X упаковывается в частицы высокой плотности (ЛВП) (12) и отправляется обратно в печень. X в ЛНП (13) способствует атеросклерозу (атеросклерозу).

АЦЕТАТ^F

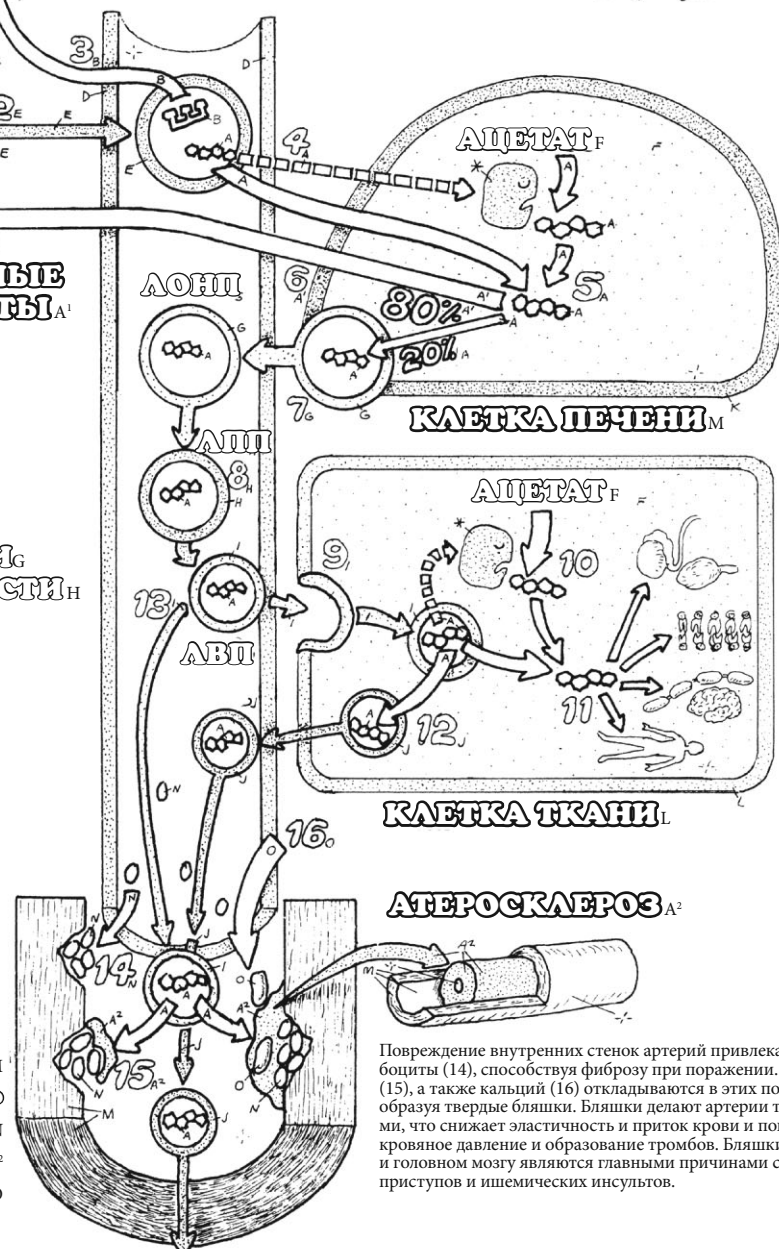
КЛЕТКА ПЕЧЕНИ^M

АЦЕТАТ^F

КЛЕТКА ТКАНИ^L

АТЕРОСКЛЕРОЗ^{A2}

СТЕНКА АРТЕРИИ^M
 КРОВЬ^N
 ТРОМБОЦИТ^N
 ХОЛЕСТЕРИНОВАЯ БЛЯШКА^{A2}
 КАЛЬЦИЙ^O



Повреждение внутренних стенок артерий привлекает тромбоциты (14), способствуя фиброзу при поражении. X из ЛНП (15), а также кальций (16) откладываются в этих поражениях, образуя твердые бляшки. Бляшки делают артерии твердыми, что снижает эластичность и приток крови и повышает кровяное давление и образование тромбов. Бляшки в сердце и головном мозгу являются главными причинами сердечных приступов и ишемических инсультов.

СТРУКТУРА, РАЗНООБРАЗИЕ И ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКОВ

Белки имеют первостепенное значение в структуре и функциях клеток, тканей и организма. Более 100000 различных белков, как полагают, существует в организме, на основании 100000 генов в геноме человека, в соотношении один ген – один белок. Не все белки появляются, и не во всех клетках. Белки состоят из различных комбинаций обычно двадцати природных аминокислот, которые различаются по структуре, но имеют общую особенность: наличие карбоксильной и аминной группы. Аминокислоты могут быть соединены пептидными связями, образуя пептидные цепи – такие как дипептиды, трипептиды, олигопептиды и полипептиды. Белки – в основном крупные полипептиды, состоящие из одной или более цепей. Белки синтезируются в клетках из аминокислот (разворот 4). Из двадцати аминокислот, входящих в состав белков, организм может синтезировать только двенадцать, начиная синтез с глюкозы или жирных кислот; остальные восемь должны поступать с пищей (пищевые незаменимые аминокислоты, например лейцин, триптофан). Животная и растительная пища богата белками.

ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ В ОБМЕНЕ БЕЛКОВ

Печень является центром катаболизма и анаболизма аминокислот и белков. Аминокислоты образуют неустойчивый пул в печени, которые используются для синтеза белков печени и крови, наряду с глюкозой, жирами и энергией (АТФ). Аминокислоты печени могут обмениваться со вторичным пулом в крови, который, в свою очередь, обменивается с третичным пулом в клетках тканей. Печень способна производить все аминокислоты, кроме незаменимых, а также многочисленные белки и, разлагая их, образовывать пуриновые и пиримидиновые основания нуклеиновых кислот из аминокислот.

Белки крови синтезируются, главным образом, в печени. Печень синтезирует и секретирует большинство белков крови: альбумины (транспорт для гормонов и жирных кислот, регуляторы осмотического давления плазмы), глобулины (ферменты, транспорт для гормонов) и фибриноген (необходимый для свертывания крови). Печень человека синтезирует до 50 г этих белков каждый день.

Печень может окислять аминокислоты с образованием АТФ или превращать их в глюкозу и жиры. С этой целью аминокислоты сначала дезаминируются, образуя различные кетокислоты, такие как пировиноградная и альфа-кетоглутаровая кислоты. Затем они окисляются в цикле Кребса с образованием АТФ. Аминокислоты, как и углеводы, способны к высвобождению метаболической энергии и формированию АТФ. Формирование кетокислот из аминокислот помогает превращению в глюкозу (глюконеогенез) или в жирные кислоты и глицерин (липогенез), из которых соответственно, могут быть образованы гликоген и триглицериды для хранения (развороты 127; 133).

Печень образует мочевину в результате дезаминирования аминокислот. В результате дезаминирования аминокислот производится аммиак (NH_3), газ, токсичный для печени и других тканей. Печень обезвреживает аммиак путем превращения его в мочевину, которая является гораздо менее токсичным, растворимым в воде веществом. Для образования мочевины две молекулы NH_3 реагируют с одной молекулой CO_2 . Фактическое образование мочевины происходит через цепь катализируемых ферментами реакций, называемых циклом мочевины, включающим в себя аминокислоты орнитин, цитруллин и аргинин, которые действуют в качестве промежуточных продуктов. Мочевина диффундирует в кровь и выводится почками в мочу.

ОБМЕН БЕЛКОВ В ТКАНЯХ

Тканям требуются аминокислоты для роста, восстановления и нормального круговорота клеточных белков. Они добываются из пула аминокис-

лот в крови, который, в свою очередь, находится в равновесии с находящимися в печени. Клетки каждой ткани производят свои собственные специфические белки (т.е. те, которые характерны для каждой клетки). Эти и другие общие клеточные белки непрерывно образуются на рибосомах и расщепляются в лизосомах. Скорость оборота белков зависит от типа белков и тканей. Ферменты печени показывают высокую скорость оборота (за несколько часов); структурные белки показывают медленную скорость (например, несколько месяцев для костного коллагена).

Ткани образуют как общие, так и специфические белки. Помимо основных ферментов метаболизма, общих для всех клеток, различные ткани содержат специальные белки, которые выполняют уникальные функции. Так, антитела, защитные белки, секретируются белыми кровяными клетками (лейкоцитами). Гемоглобин, переносчик кислорода, белок, находится в эритроцитах. Коллаген, наиболее распространенный белок в организме, секретируется костными и хрящевыми клетками, а также фибробластами. Актин и миозин являются сократительными белками мышечной ткани.

Белки тканей, как правило, сберегаются от окисления, но катаболизируются во время голодания. В соответствии с их функцией в качестве строительных белковых блоков, аминокислоты, особенно белков ткани, как правило, сберегаются от метаболического окисления, предпочтительно используются углеводы и жиры. Во время длительного голодания и голода аминокислоты печени и ткани катаболизируются в качестве топлива, но даже в этом случае сберегаются белки сердца и головного мозга.

ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА БЕЛКОВ

Гормон роста, инсулин и инсулиноподобные факторы роста (ИФР) способствуют анаболизму белков и росту. Гормоны глубоко влияют на белковый обмен. Так, гормон роста и инсулин увеличивают поглощение аминокислот и синтез белков в определенных тканях, таких как мышцы и кости. Эффекты гормона роста опосредованы инсулиноподобными факторами роста (ИФР), как правило, секретируемыми тканями локально. ИФР ответственны за рост плода. Отсутствие гормона роста или ИФР приводит к прекращению роста и карликовости. Особенно сильно страдает рост костей и мышц, в то время как рост тканей сердца, нервов и головного мозга присутствует и у карликов.

Гормоны щитовидной железы способствуют синтезу специфических ферментов и белков. В сердце и мышцах тироксин стимулирует синтез белка за счет увеличения числа рибосом и формирования множества специфических, функционально значимых белков. Эти эффекты способствуют функциональной дифференциации этих тканей, например, синтезу сократительных белков. В печени и почках гормоны щитовидной железы вызывают образование специфических белков (например, Na-K-АТФазы мембранного насоса). Эти гормоны объединяются в своем анаболическом действии на синтез белка во многих тканях, особенно костной и мышечной.

Влияние половых стероидов и стероидов надпочечников. Эстрогены и андрогены способствуют синтезу белков и пролиферации клеток в определенных репродуктивных тканях. Андрогены из яичек и коры надпочечников также известны своим анаболическим влиянием на рост мышц и костей. Это действие имеет важное значение для бурного роста в период полового созревания (разворот 152). Кортизол из коры надпочечников способствует катаболизму белков во многих тканях, таких как мышечная и лимфоидная, во время стресса и голода, но в печени кортизол увеличивает поглощение аминокислот и синтез ферментов для глюконеогенеза (разворот 127), что является важным адаптивным действием во время нарушения метаболизма.

ЗАДАНИЯ: Используйте яркий цвет для А, красный – для Н и очень светлые цвета для I и J.

1. Раскройте химические формулы в верхней части.
2. Раскройте четыре степени структуры белка.

3. В разделе метаболизма белка следуйте пронумерованной последовательности после окрашивания печени (I) и клеток ткани (J), а также кровеносных сосудов (H).
4. В гормональной регуляции обратите внимание, что гормон роста, соматомедины и инсулин работают вместе и получают один цвет (N).

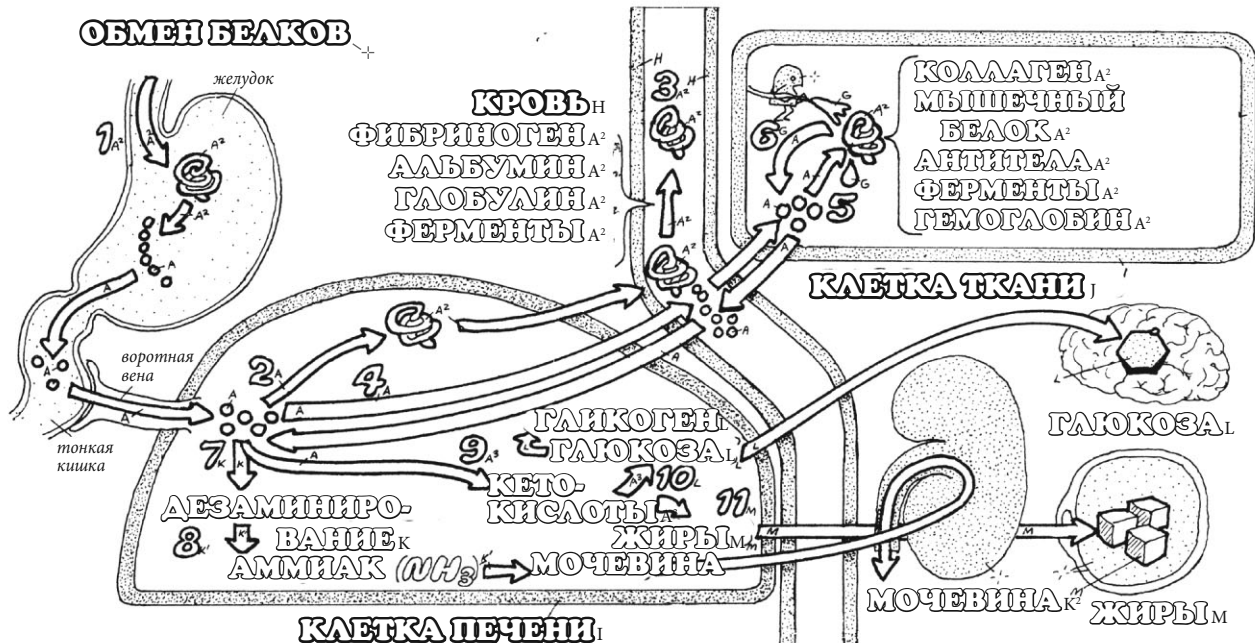
ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
 АТОМ УГЛЕРОДА^А
 АМИНОГРУППА^С
 КАРБОКСИЛЬНАЯ ГРУППА^В
 РАДИКАЛ^Е
 ПЕПТИДНАЯ СВЯЗЬ^F

СИНТЕЗ^{А²}
 (АНАБОЛИЗМ)

РАСПАД^С
 (КАТАБОЛИЗМ)



ОБМЕН БЕЛКОВ



Пищевые Б (1) перерабатываются до АК и всасываются в кровь. Печень использует АК для синтеза Б (2) для собственного использования или для экспорта в (3) кровь. Фибриноген, альбумины и глобулины – Б крови. Пул аминокислот печени обменивается с пулом АК крови (4). Пул аминокислот крови обменивается с пулом АК ткани. Ткани используют АК, чтобы синтезировать свои собственные Б (5) (коллаген в костях, миозин в мышцах). Лизосомы могут расщеплять белки тканей до АК (6). АК в печени

дезаминируются (7), высвобождая аммиак (NH₃) (8), который является токсичным и в печени же превращается в мочевины и выделяется с мочой. Деаминирование избытка АК может привести к образованию кетокислот (9), которые могут быть преобразованы в глюкозу и гликоген (10) или жиры (11). Жиры транспортируются в жировую ткань для хранения. Гликоген хранится в печени, в то время как глюкоза выделяется для использования тканями (головной мозг, сердце).

ГОРМОНАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ

Гормоны регулируют метаболизм белков. Гормон роста, соматомедины (ИФР), а также инсулин увеличивают поглощение АК и синтез белков в тканях. Андрогены и гормоны щитовидной железы также увеличивают синтез специфических белков ткани. Кортизол увеличивает синтез белков в печени, но стимулирует катаболизм белков в мышцах и соединительной ткани.

- ГОРМОН РОСТА^Н
- СОМАТОМЕДИНЫ^Н
- ИНСУЛИН^Н
- АНДРОГЕН^{Т_αТ_β}
- ГОРМОН ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ^{Т₄Т₃}
- КОРТИЗОЛ^С



В результате сжигания энергии организм выделяет тепло, но не обязательно выполняет работу. Сжигание большинства органических топливных веществ в воздухе (т.е., при взаимодействии их с кислородом: окисление, оксигенация) производит углекислый газ и воду. Тем не менее, в этом процессе вся энергия, запасенная в виде химических связей топливного вещества, выделяется в виде тепла, без выполнения работы. Таким образом, эффективность (т.е. способность генерировать работу из формы энергии) этого процесса равна нулю.

На электростанции топливо (например, уголь) сжигается для получения тепла; тепло приводит в движение турбины генератора; турбины производят электричество, которым обеспечиваются дома и магазины, чтобы такое чудо природы, как горение, не пропадало напрасну. Так тепло как форма энергии преобразуется в полезную энергию (т.е. работу).

Клеточное окисление также выделяется тепло, но некоторое количество энергии сохраняется в виде АТФ для выполнения клеточных функций. Организм человека – тоже машина. Для выполнения своих жизненно важных функций он должен выполнять работу, для выполнения которой организму требуется энергия. Тело получает эту энергию, потребляя и сжигая топливо (например, углеводы и жиры). Окисление пищевых продуктов выделяет тепло; тем не менее, в отличие от электростанции в приведенном выше примере организм не способен преобразовывать освобожденное тепло непосредственно в работу. Вместо этого, клетки связывают окисленные пищевых продуктов с производством АТФ, высокоэнергетического химического посредника (развороты 5; 6). АТФ затем используется для различной химической (например, синтез), механической (например, сокращение мышц), электрической (например, функции нерва) деятельности, в выполнении которой нуждаются клетки организма, чтобы выживать и процветать.

КПД нашего организма. Часть энергии, выделяющейся при окислении топливных веществ, высвобождается в виде тепла (метаболическое тепло), которое не тратится полностью, потому что может быть использовано, чтобы поддерживать тело в тепле. Это очень полезно для холоднокровных животных (пойкилотермных, экзотермических) и абсолютно необходимо для теплокровных (гомойотермных, эндотермических), в том числе и для нас.

Тепло является конечной формой энергии. Даже энергия, используемая для выполнения работы клетки, в конечном счете превращается в тепло. Мало того, что гидролиз АТФ, происходящий во время работы, вырабатывает тепло, но и часть энергии, используемая для выполнения реальной работы, также преобразуется в тепло; например, сокращение мышц создает трение; трение создает тепло.

ИЗМЕРЕНИЕ ЭНЕРГИИ ОРГАНИЗМА НУЖДАЕТСЯ В ВЫРАЖЕНИИ ТЕПЛА (КАЛОРИИ)

Калория. Одна калория (обозначение – кал, в килокалории – ккал – 1000 калорий) определяется как количество тепла, необходимая для повышения температуры 1 г воды на 1 градус Цельсия (°C).

Активность и энергетическая ценность продуктов питания могут быть выражены в тепловых единицах (калориях). Является обычной практикой, основываясь на универсальной пользе тепла, измерять все энергетические процессы организма в значениях тепловых единиц (т.е. калорий). Значения энергетической ценности пищевых веществ (их полезность для энергетических потребностей организма) также лучше всего измерять с точки зрения значений энергии их тепла (калорийности продуктов питания). Так, 1 г углеводов или белков производит 4,1 ккал, а 1 г жиров дает 9,3 ккал.

Прямая калориметрия общего тепла, производимого организмом.

Точный метод для измерения энергетических потребностей организма *прямой калориметрией* (это измерение точного количества тепла, вырабатываемого организмом). Сидящий испытуемый помещается в комнатный калориметр, т.е. изолированную камеру для исключения теплообмена с внешней средой. Тепло, выделяющееся из организма, используется, чтобы нагреть поток воды, циркулирующий внутри трубы в комнате. Увеличение

температуры воды (отток минус приток), после преобразования в калории, эквивалентно числу калорий, полученных (или требуемых) организмом.

Непрямая калориметрия (спирометрия) измеряет общий расход кислорода. При этом способе общее количество потребляемого кислорода в течение определенного периода времени измеряют с помощью *спирометра*. Кислород вдыхают из бака спирометра через мундштук. Снижение содержания кислорода в баке регистрируется с помощью специального устройства. Производимый CO_2 поглощается натриево-кальциевым баком. Один литр газообразного кислорода, используемого при сжигании любого пищевого продукта, внутри или вне тела, генерирует 4,82 ккал. Зная общий объем использованного кислорода в единицу времени, мы можем определить общее производство калорий испытуемого (или потребность).

СКОРОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА И ФАКТОРЫ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА НЕЕ

Скорость метаболизма и что нужно для ее поддержания. С помощью вышеуказанных калориметрических методов может быть определен *уровень обмена (УО)* организма в различных условиях. *Уровень основного обмена* является количеством энергии, необходимым для тела в состоянии покоя в положении лежа на спине. В зрелом возрасте у среднестатистического мужчины массой около 70 кг (154 фунта) он составляет около 2000 ккал/сутки. Таким образом, на основании калорийности пищевых продуктов требуется 480 г углеводов или белков, или 215 г жиров, чтобы этот человек хорошо себя чувствовал в течение дня, при условии, что он ничего не делает. Это составляет примерно 30 яблок, или 900 г (2 фунта) хлеба, или 800 г (1,8 фунта) мяса, или 9 мисок вареных бобов.

Физическая активность является главным фактором, влияющим на скорость метаболизма. Скорость метаболизма снижается во время сна и увеличивается во время работы. При ходьбе она увеличивается в два раза, чем во время сидения, а во время бега скорость в три раза выше, чем во время ходьбы; простой подъем по ступеням вверх повышает метаболизм вдвое по сравнению с уровнем бега.

Площадь поверхности по отношению к массе является основным фактором, определяющим основной обмен. При расчете на единицу массы (веса) основной обмен выше у мелких животных, так как они имеют высокую площадь поверхности по отношению к массе. Небольшая масса тела не позволяет накапливать тепло в пределах активной зоны, а относительно большая площадь поверхности способствует потере тепла. Таким образом, мышь, которая потребляет менее 4 ккал/день по сравнению с 5000 ккал/день для лошади, имеет основной обмен 200 ккал/день/кг, в двадцать раз больше, чем у лошади. Это также объясняет, почему кажется, что мелкие животные (например, птицы) только и делают, что едят; а также почему дети имеют более высокий основной обмен, чем взрослые.

Гормоны и вегетативная нервная система регулируют скорость метаболизма. Гормоны щитовидной железы, гормон роста и катехоламины из мозгового вещества надпочечников повышают скорость метаболизма, как и половые гормоны андрогены и прогестерон. Больные гипотериозом могут иметь снижение на 40%, а гипертериозом – 100%-ное увеличение их основного обмена. Тестостерон может быть одной из причин повышенного основного обмена у мужчин. Увеличение уровня гормонов щитовидной железы и прогестерона частично ответственно за нормальное увеличение основного обмена у беременных. Увеличение прогестерона считается ответственным за повышение основного обмена у женщин в постовуляторный период своего месячного цикла. Пониженная активность симпатической нервной системы и секреции катехоламинов может быть причиной низкого уровня основного обмена у престарелых. Употребление еды также увеличивает скорость метаболизма; поглощение пищевых продуктов (вне зависимости от того, сколько усвоилось) имеет еще больший эффект. Эти эффекты, называемые специфическим динамическим действием пищи, в большей степени отмечены для белков (30%-ное увеличение уровня метаболизма).

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для В, яркий цвет – для С и голубой – для F.
1. Начните с приема пищи и следите за процессом по схеме. Сделайте то же самое с реакцией в пробирке справа.

2. Раскрасьте два способа измерения метаболизма.
3. Раскрасьте факторы, влияющие на скорость метаболизма. Каждое название получает свой цвет.

ПИТАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА (ТОПАИВО) А

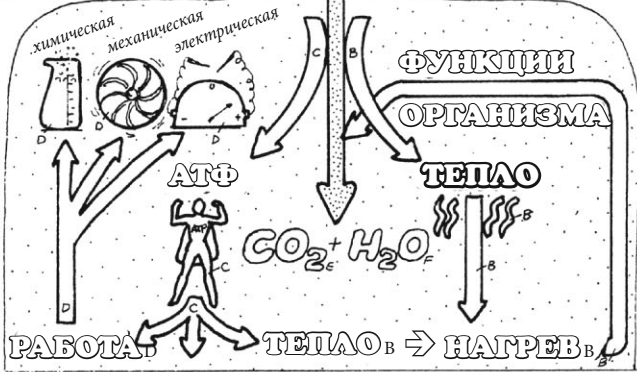
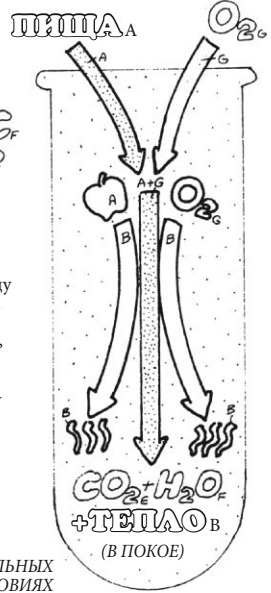


ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ПРОИЗВОДСТВО ТЕПЛА

Калория – это количество тепла, необходимое для повышения температуры одного грамма воды на один градус Цельсия (°C). Одна килокалория (ккал) = 1000 калорий (кал).

1 КАЛОРИЯ В =

Горение (окисление) пищевых продуктов в калориметрической бомбе (показано справа) производит CO₂, воду и тепло (например, 1 г глюкозы дает 4,1 ккал), но никакой работы. В организме окисление пищевых продуктов создает, помимо тепла, АТФ для выполнения механической, химической и электрической работы. Тепло помогает поддерживать температуру тела и ускоряет химические реакции.

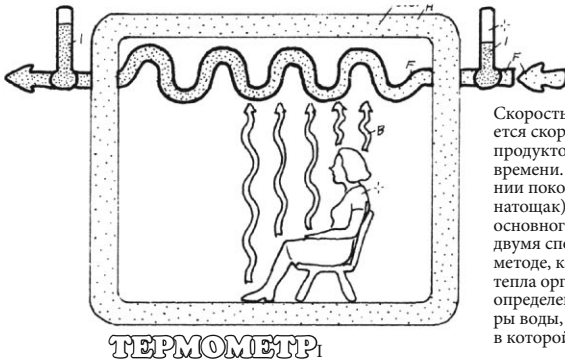


В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

ИЗМЕРЕНИЕ СКОРОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ПРЯМОЙ МЕТОД: КАЛОРИМЕТРИЯ

(производство тепла)

калориметр



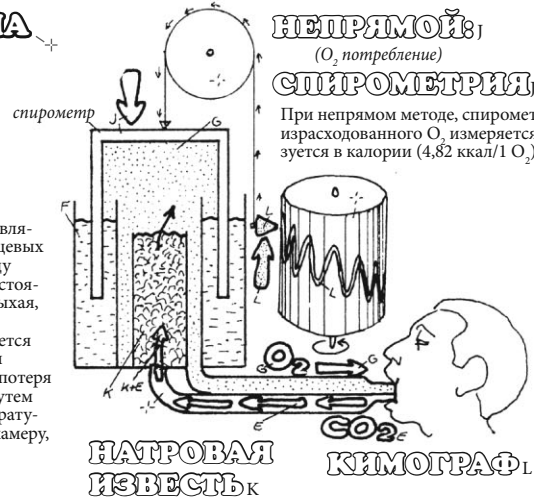
Скорость метаболизма (СМ) является скоростью окисления пищевых продуктов в расчете на единицу времени. СМ, измеряемая в состоянии покоя (лежа на спине, отдыхая, натощак) называется уровнем основного обмена. СМ измеряется двумя способами. При прямом методе, калориметрии, общая потеря тепла организма измеряется путем определения изменения температуры воды, протекающей через камеру, в которой сидит испытуемый.

НЕПРЯМОЙ: СПИРОМЕТРИЯ

(O₂ потребление)

СПИРОМЕТРИЯ

При непрямом методе, спирометрии, объем израсходованного O₂ измеряется и преобразуется в калории (4,82 ккал/1 O₂).



ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СКОРОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА

СООТНОШЕНИЕ МАССЫ И ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ М

ккал/сутки
ккал/сутки/кг



Абсолютная СМ (ккал/сутки) возрастает с увеличением массы тела. Из расчета на единицу массы (ккал/сутки/кг), СМ выше у мелких животных из-за большего соотношения площади поверхности к массе (ведь они теряют больше тепла).

АКТИВНОСТЬ N



Мышечная активность увеличивает СМ, так как мышцы являются крупнейшими потребителями энергии. Самая низкая СМ наблюдается во время сна; наиболее высока СМ во время тяжелых упражнений.

ПОД И ВОЗРАСТ



СМ (ккал/ч/м²) снижается с возрастом. Хотя основной обмен у взрослых выше у мужчин (эффект андрогенов), она является самой высокой у беременных (эффект щитовидной железы и прогестерона).

СИМПАТИЧЕСКИЕ НЕРВЫ И ГОРМОНЫ P

Симпатическая активность высвобождает адреналин и норадреналин из мозгового вещества надпочечников, а также норадреналин из нервных волокон. Они увеличивают СМ, стимулируя клеточный метаболизм. Гормоны щитовидной железы имеют наибольшее влияние на СМ. Половые гормоны (андрогены) и гормон роста также увеличивают СМ.

ПИТАНИЕ Q

Прием пищи увеличивает СМ (специфическое динамическое действие пищи). Простое проглатывание увеличивает СМ на 510%. Поглощение белков (аминокислот) имеет более продолжительный эффект и большее влияние на СМ (+ 30%). Недоедание и голод уменьшают СМ на 30%.

ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА R

СМ увеличивается на 15% при каждом увеличении температуры тела на 1°C. Это может стать серьезной проблемой в случае лихорадки.

ТЕМПЕРАТУРА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ: КЛИМАТИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ S

Увеличение и уменьшение комнатной температуры выше и ниже оптимального уровня (20°C) увеличивают СМ. При долгосрочной адаптации основной обмен ниже при тропическом климате и выше при холодном климате.

Здоровый организм балансирует между потреблением энергии (топлива – то есть, потреблением пищи) и выделением энергии (расходом энергии – например, функционированием органов, физической активностью, выделением тепла).

РЕГУЛЯЦИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩИ

Центры голода и насыщения гипоталамуса регулируют потребление пищи. Повышенная активность центра голода способствует аппетиту, пищевому поведению и потреблению пищи. Центр голода обычно ингибируется центром насыщения. Поражения центров сытости приводят к переяданию и ожирению. Поражения центров голода-насыщения могут стать причиной потери аппетита и крайней потери веса (*нервной анорексии*). Эти центры могут также контролировать установки массы тела. Определенный тип ожирения (*гипоталамическое ожирение*) и потеря аппетита и крайняя худоба при анорексии может быть результатом нарушений этих мозговых регуляторов приема пищи (развороты 107; 131 и 134). Центральные и периферические факторы влияют на деятельность этих центров и на прием пищи.

Содержание глюкозы в крови, гормоны и нервные сигналы из стенки кишечника являются краткосрочными регуляторами потребления пищи. В соответствии с *глюкостатической теорией* регуляции приема пищи, нейроны центра насыщения чувствительны к уровню глюкозы в крови: высокий уровень повышает, а низкий уменьшает их активность. Низкий уровень сахара в крови уменьшает ингибирование центра голода центром насыщения, что приводит к постоянному голоду и попыткам его заглушить. После приема пищи повышение уровня сахара в крови активизирует центр насыщения, который будет угнетать центр голода. Во время приема пищи стимуляция вкусовых и механических рецепторов во рту и растяжение желудка ингибируют центр голода. Пища в кишечнике также вызывает высвобождение кишечных пептидных гормонов (например, холецистокинина [ХЦК]), которые стимулируют центр насыщения.

Лептин из жировой ткани ингибирует долговременное потребление пищи. Потребление пищи также может регулироваться на долгосрочной основе. Считается, что недавно обнаруженный белковый гормон жировой ткани – лептин – оказывает такой эффект. Увеличение жира связано с повышенным количеством лептина, который действует на гипоталамус, чтобы подавить аппетит и употребление пищи (разворот 140).

СОСТАВ И КАЛОРИЙНОСТЬ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ЗАПАСОВ ОРГАНИЗМА

Калорийность пищевых продуктов различна. Большинство жиров (кроме холестерина и фосфолипидов), большинство белков и все чистые углеводы могут быть использованы в качестве топлива, но не все виды топлива имеют аналогичные значения энергетической ценности. Калорийность топлива является количеством калорий, выделяющихся при полном окислении до CO_2 и воды (4,1 ккал/г углевода или белка и 9,3 ккал/г жира).

Жиры идеально подходят для хранения энергии. В дополнение к обеспечению большего количества калорий на единицу веса, жиры занимают меньше места, что делает их идеальными веществами для длительного хранения энергии. Углеводы очень эффективно используются для топлива всеми клетками, но они требуют большого количества воды и пространства для хранения.

Энергетические запасы составляют около 25% от массы тела. В среднем у мужчины массой ~70 кг (154 фунта) около 25% от массы тела потенциально доступно в качестве энергии. Запасами энергии в виде углеводов, составляющих около 520 г, являются глюкоза (20 г в крови и печени) и гликоген (400 г в мышцах и 100 г в печени). Белки (~10 кг) составляют 14% взрослого мужского организма; и только 6 кг могут быть использованы в качестве топлива (как правило, во время голодания, и это в основном белки печени и мышц). Нейтральные жиры в *жировых депо* (~10,5 кг) составляют около 15% от веса тела, все из них могут быть

использованы в качестве топлива. Эти энергетические запасы составляют в общей сложности около ~18 кг, или 25% от массы тела.

Жиры, белки и углеводы составляют 78%, 20%, и 2% соответственно, от общего количества значений калорийности. Общее значение энергии этих веществ является продуктом общего веса каждого из запасов топлива и соответствующей калорийности на единицу веса. Например, у мужчины среднего роста (70 кг) в общей сложности ~125000 ккал доступно для организма. Жиры содержат ~78% от этой суммы (98000 ккал), белки ~20% (25000 ккал), а углеводы ~2% (2000 ккал) от общего значения энергии.

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОДУКЦИИ ЭНЕРГИИ

Работа органов составляет основные энергетические расходы. Многие органы (головной мозг, сердце, печень и почки) постоянно работают, используя поглощенные калории организма или запасы. Другие органы, такие как мышцы и органы пищеварения, работают только часть времени. Некоторые из них требуют много энергии; мозг, печень и мышцы используют до 20% энергии организма на постоянной основе каждый, сердце – 12%, почки – 8%, а остальные органы – 20% вместе. Эти основные энергетические потребности составляют уровень основного обмена человека (2000 ккал/сутки).

Физическая активность является главным регулятором расхода энергии. Мышцы рук, ног и туловища используют энергию во время обычной деятельности. Более интенсивные физические нагрузки (подъем в гору пешком, подъем по ступеням, бег) повышают эффективность использования энергии до 10 раз (подъем по ступеням использует 1200 ккал/ч энергии – в шесть раз больше, чем ходьба; разворот 137). За счет использования пищевых калорий увеличение физической активности снижает потребность в хранении энергии в виде жира.

Влияние сидячего образа жизни в сравнении с активным. Среди тех людей, для которых физическая активность является неотъемлемой частью повседневной жизни и работы, тучные встречаются реже. Современные удобства (автомобиль, пульт дистанционного управления) и сидячая работа в офисе снижают физическую активность, стимулируя накопление жира и даже тучность (разворот 139). Регулярная добровольная физическая нагрузка является полезным способом стимулирования использования энергии для тех, кто ведет сидячий образ жизни; она также предотвращает накопление жира и ожирение.

МОБИЛИЗАЦИЯ ЭНЕРГИИ ВО ВРЕМЯ ГОЛОДА

Энергетические запасы организма обеспечивают энергией для выживания в течение примерно двух месяцев. Длительное воздержание от пищи или голодание снижают активность и основной обмен, но все жизненно важные органы работают для поддержания жизни. Топливные запасы мобилизуются для получения энергии и обеспечения выживания. При ежедневной потребности в 2000 ккал для основных потребностей организма человека массой 70 кг доступно в общей сложности ~125000 ккал из всех топливных запасов (2000 из 500 г углеводов, 25000 из 6 кг энергетических белков и 98000 из 11 кг жиров). При делении в общей сложности 125000 ккал на 2000 ккал/сутки получаем ~62 дня в качестве максимального срока, при котором можно выжить без пищи (при недостатке воды, витаминов, минералов, смерть наступает намного раньше).

Углеводы используются первыми, а тканевые белки – последними. Гликоген печени и мышц и глюкоза крови и печени используются первыми, обеспечивая энергией в течение одного дня. В течение последующих дней и недель мобилизуются все жировые депо и остальные лабильные белковые резервы печени. И, наконец, тканевые белки мышц и костей катаболизируются с использованием их аминокислот для *глюконеогенеза*. Все это способствует образованию кетонов. Головной мозг и другие ткани адаптируются к использованию кетоновых тел для получения энергии (разворот 127).

ЗАДАНИЯ: Используйте желтый для А и красный – для С. Используйте темные цвета для F, G и J.

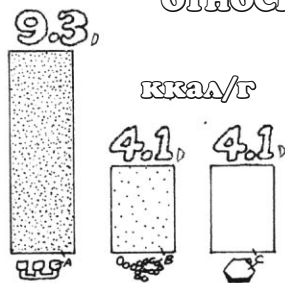
1. Раскрасьте два верхних раздела. Продолжите вниз по правой стороне страницы от рисунка голода.

2. Раскрасьте схемы регулирования приема пищи. Обратите внимание на пунктирную линию на стадии 2, которая означает, что нормальное ингибирующее действие (шаг 10) центра голода и насыщения на центр пищевого поведения отключается.

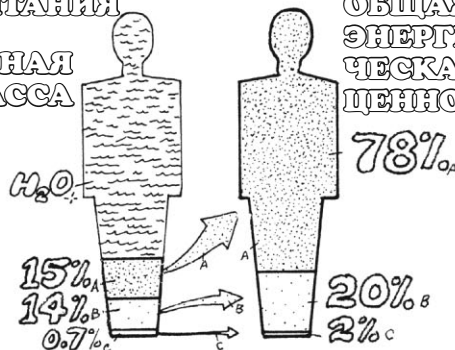
ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ

ЖИРЫ^А
БЕЛКИ^В
УГЛЕВОДЫ^С

Калорийность (ккал/г) жиров составляет 9,3 по сравнению с 4,1 для белков (Б) и углеводов (У). У 70 кг мужчины жиры составляют 15%, Б – 14%, а У менее 1% от массы тела. Весь жир и только 6 кг белка могут быть использованы в качестве топлива. Следовательно, общая энергетическая ценность жира составляет 78%, по сравнению с 20% для Б и 2% для У.

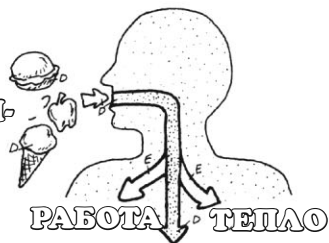


ОБЩАЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ



ЭФФЕКТ ОТ ОБМЕНА ЭНЕРГИИ

ПОТРЕБЛЯЕМАЯ ЭНЕРГИЯ



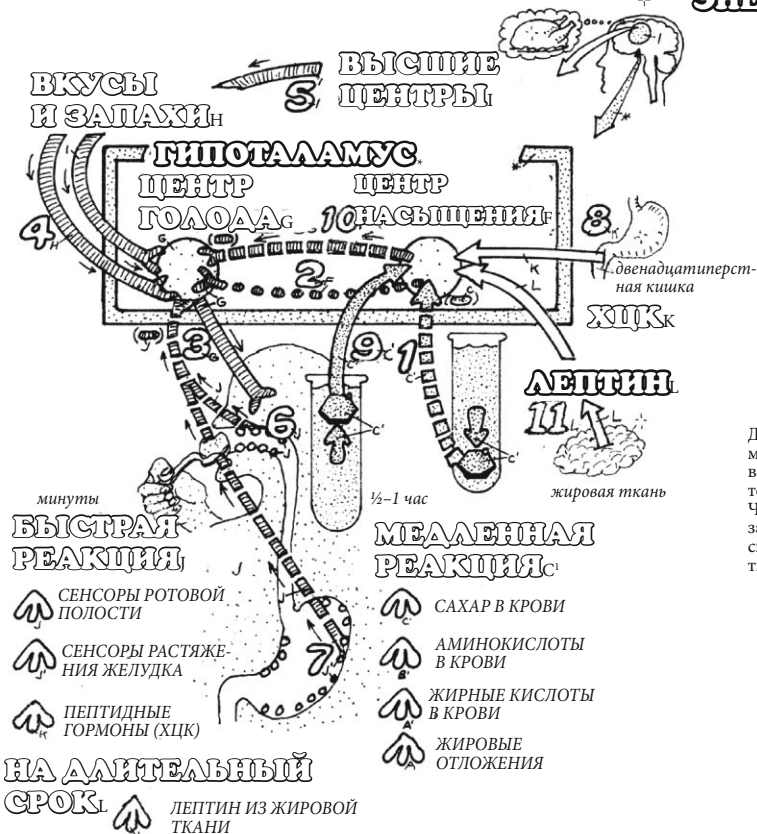
ПОСТУПАЮЩАЯ ЭНЕРГИЯ >
ПОСТУПАЮЩАЯ ЭНЕРГИЯ =
ПОСТУПАЮЩАЯ ЭНЕРГИЯ <

ВЫДЕЛЯЮЩАЯСЯ ЭНЕРГИЯ
ВЫДЕЛЯЮЩАЯСЯ ЭНЕРГИЯ
ВЫДЕЛЯЮЩАЯСЯ ЭНЕРГИЯ



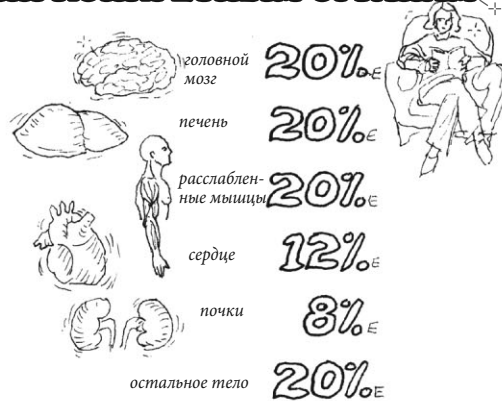
Для поддержания оптимального и постоянного веса тела поступление энергии (потребление пищи) должно быть равно расходу энергии (работа + тепло). Если поступление превышает расход, избыточная энергия накапливается в основном в виде жира и, в конечном счете, приводит к тучности. Если поступление меньше, чем расход, используются запасы организма, что приводит к потере запасов энергии, истощению и худобе.

РЕГУЛЯТОРЫ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩИ



Для поддержания энергетического баланса, потребление пищи должно регулироваться. Центр голода и центр насыщения в гипоталамусе регулируют потребление пищи. Нейроны в центре насыщения (глукостат) реагируют на изменения уровня глюкозы в крови (1). Снижение уровня глюкозы в крови уменьшает нейронную активность, освобождая центр голода от ингибирования (2). Это стимулирует аппетит и поиски еды (3). Ароматы, вкусы (4), и мысли о пище также стимулируют центр голода (5). Прием пищи активизирует сенсорные нервы в полости рта (6) и вызывает растяжение желудка (7), ингибируя центр голода. При поглощении продуктов питания двенадцатиперстная кишка индуцирует высвобождение ХИЦК, который стимулирует центр насыщения (8). Поглощение пищи увеличивает уровень глюкозы в крови (9), повышая активность центра насыщения, который, в свою очередь, ингибирует центр голода (10). Увеличение размера жировых отложений высвобождает гормон лептин, который оказывает долговременное стимулирующее действие на центр насыщения (11).

СКОЛЬКО ОБЫЧНО ТРЕБУЕТСЯ ЭНЕРГИИ КОНКРЕТНЫМ ОРГАНАМ



Даже когда человек отдыхает, многие органы (мозг, печень, определенные мышцы, сердце и почки) должны продолжать работать, чтобы поддерживать жизнедеятельность. Эти органы требуют довольно постоянную долю того количества ккал/ч, которое требуется в расслабленном состоянии. Число потребляемых ккал/ч заметно возрастает (до 10 раз), когда тело задействовано в работе или физических упражнениях. В таких ситуациях скелетные мышцы будут потреблять большую часть увеличенных энергетических потребностей организма.

ГОЛОДАНИЕ



Воздержание от пищи и голод приводят к потере энергетических запасов. Скудные запасы углеводов являются первыми, которые будут использоваться. Далее потребляются жиры и лабильные белки. Структурные белки тканей являются последним, что будет использоваться. Мозг и сердце, как правило, сберегаются. Кетоны мобилизуются из жировых ксил, и мозг адаптируется к получению энергии с помощью кетоновых тел.

Ожирение измеряется в значении % жира в организме. Лишний вес связан с избытком жира в организме и измеряется как *процент жира организма* по отношению к идеальной массе тела. Нормальное содержание жира у зрелых здоровых мужчин составляет от 12 до 18% (в среднем ~15%) от идеальной массы тела; для женщин – от 18 до 23% (в среднем ~20%). Мужчины с >25% и женщины с >30% жира в организме считаются тучными.

Индекс массы тела (ИМТ) выражает массу по отношению к росту и пропорционален содержанию жира. ИМТ определяется как отношение массы тела (кг) к росту (м²) или 704 × масса в фунтах/рост (в квадратных дюймах), ИМТ непосредственно не измеряет % жира тела, но определяет нормальную массу по отношению к росту; тем не менее, индекс массы тела возрастает пропорционально содержанию жира в организме. Большинство людей с нормальным содержанием жира имеют ИМТ от 20 до 25; те, у кого он ниже этого диапазона, имеют массу ниже нормы, а те, у кого выше 25, имеют ИМТ выше нормы. Женщины с нормальным содержанием жира часто попадают в нижнюю часть диапазона нормального ИМТ (от 20 до 23), в то время как мужчины попадают в более высокую часть (от 23 до 25). Определение ИМТ менее полезно в отношении людей с большой мышечной массой (бодибилдеров, спортсменов), так как они имеют высокий индекс массы тела с низким содержанием жира тела (<10%).

Просто лишний вес или тучность? В соответствии с рекомендациями 1998 года Национальных институтов здравоохранения США, люди с ИМТ между 25 и 29,9 считаются *страдающими избыточным весом*, а те, у кого ИМТ более 30, – страдают ожирением. Признаны три степени ожирения: 1-я степень, с ИМТ от 30 до 34,9; 2-я степень, с ИМТ от 35 до 39,9; а также 3-я степень, с ИМТ от сорока. Тучные люди последней группы обычно долго не живут (у них патологическое ожирение).

ТИПЫ ОЖИРЕНИЯ

Гипертрофическое ожирение в сравнении с гиперпластико-гипертрофическим. Увеличение отложения жира связано с увеличением размеров (*гипертрофией*) жировых клеток. Если увеличивается число жировых клеток (*гиперплазия*), потенциал для усиления избыточного жира становится еще больше. Таким образом, признаны два типа ожирения. *Гипертрофическое ожирение* является нормальным процессом, происходящим у взрослых, и им можно легко управлять, ограничив калорийность и занимаясь физическими упражнениями. Второй тип, *гиперпластико-гипертрофическое ожирение*, в норме имеет место в основном у детей, чьи тела находятся в состоянии гиперпластического роста, но также у беременных. Если такое начинается у взрослого, это может стать проблемой, так как невозможно полностью устранить жировые клетки с помощью диеты или физических упражнений (но можно уменьшить их число).

Абдоминальное ожирение в сравнении с ожирением нижней части тела. Абдоминальное (брюшное) ожирение происходит, когда избыток жира накапливается в брюшной полости, вокруг талии (*раздутый живот, пивной живот, ожирение типа "яблоко"*). Этот тип чаще встречается у мужчин и вызывает заболевания, которые связаны с ожирением (сахарный диабет и болезнь сердца). Ожирение нижней части тела происходит при накоплении жира в области ягодиц и бедер. Такие тела напоминают форму груши (*ожирение типа "груша"*). Этот тип наблюдается чаще у женщин, особенно во время беременности. Индекс *талии и бедер* (ИТБ) основан на дифференциальном распределении жира; он должен быть <1 у нормальных мужчин и <0,8 у нормальных женщин. Более высокие значения указывают на расширение масштабов ожирения в области живота и риск для здоровья.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЖИРЕНИЯ

Генетика играет важную роль в ожирении. Как генетические, так и экологические факторы способствуют развитию ожирения. Доказательство влияния генетических факторов исходит из того, что некоторые люди поддерживают стабильный вес тела на протяжении большей части своей жизни, без накопления жира, в то время как другие легко увеличивают массу жира после нескольких приемов тяжелой пищи или периодов

низкой активности. Кроме того, ожирение бывает семейным. Ребенок с двумя тучными родителями, весьма вероятно, последует их примеру.

Недавний всплеск ожирения связан с благоприятствующей этому экологией человека. Экологические детерминанты лучше всего доказываются склонными к ожирению людьми, у которых добровольное снижение активности или увеличение потребления пищи приводит к избыточному отложению жира. На основании индекса ИМТ, в настоящее время 74% населения США имеет избыточный вес (ИМТ от 25 до 30), и 35% страдает ожирением (ИМТ > 30), а это в два-три раза больше, чем в 1960-е годы. Причины этого недавнего всплеска ожирения лежат в *снижении физической активности* у себя дома, в школе и на рабочем месте, а также в *увеличении потребления пищи* (общем потреблении калорий) из-за массовости посещения фаст-фуд ресторанов и других кафе, а также увлечении питанием жирной пищей в некоторых социальных группах (к счастью, последних любителей не много).

Одно лишь снижение содержания жиров в рационе не препятствует увеличению веса, если это не сопровождается снижением потребления калорий. Избыток углеводов (макаронные изделия, картофель, сладкое) легко превращается в жир, особенно если организм неактивен. Еще одной проблемой является рост случаев тучности среди детей, ввиду угрозы гиперпластического ожирения, которое может оказать негативное влияние на всю дальнейшую жизнь человека.

Изменения гипоталамических центров голода-насыщения, лептина, бурого жира, инсулина, физической активности – факторы, провоцирующие ожирение. Физиологические основы различной склонности к ожирению не до конца понятны. Это могут быть различия: в содержании *бурого жира*, в концентрации гормона лептина и рецепторах для него, поскольку он регулирует *гипоталамические механизмы* потребления пищи (*аппетит и сытость*), а также в *чувствительности к инсулину* в сторону увеличения. Лептин является белковым гормоном, высвобождающимся жировой тканью пропорционально содержанию жира в организме; он действует через свои рецепторы гипоталамуса, чтобы понижать потребление пищи и повышать активность. Эксперименты на животных доказывают изменение генов лептина и его рецепторов при ожирении. Мыши с отсутствием генов лептина или его рецепторов демонстрируют увеличение потребления пищи и истинное ожирение. Лечение этих мышей с помощью лептина снижает ожирение. У людей уровни лептина у женщин выше, чем у мужчин, а у лиц, страдающих ожирением, – выше, чем у нормальных. Но инъекции лептина не позволяют людям снизить вес.

Инсулин способствует накоплению жира из-за избыточного потребления пищи (углеводов, в частности); спустя время может возникнуть ожирение (разворот 123). Решающее значение физической активности и мышечных упражнений в области контроля массы и сброса веса, а также роль гиподинамии в ожирении были описаны на развороте 138.

ОЖИРЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ НОРМАЛЬНЫМ И АНОМАЛЬНЫМ

Нормальное увеличение уровня жира. Увеличение жира в организме является адаптивным у людей, живущих в холодных регионах с низкой калорийностью питания. Животных, готовящихся к спячке, часто можно назвать тучными. Многие люди увеличивают потребление пищи и уровень жира в организме зимой и снижают его летом. Женщины активно производят дополнительный жир в организме для поддержания роста плода при беременности и потом, когда кормят грудью. У девочек-подростков жир откладывается в груди и бедрах; мало того, без этого дополнительного жира возникает аменорея (отсутствие менструаций) и может возникнуть бесплодие.

Несколько серьезных заболеваний связаны с ожирением. Сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, гипертония, желчнокаменная болезнь, язвы и болезни почек чаще возникают у людей, страдающих ожирением. Среди людей с диабетом II типа 85% страдали ожирением до начала заболевания. Потеря жира заметно помогает при диабете II типа и может быть профилактической. Кроме того, диета с низким содержанием жира и потеря веса отдалают болезни сердца и предотвращают высокое кровяное давление; в основе механизма этих эффектов может лежать снижение общей плазмы и холестерина ЛНП.

ЗАДАНИЯ: Используйте желтый для F и светлые цвета – для A-E.

1. Раскрасьте панели диаграммы и соответствующие номера. Раскрасьте фигурки людей на каждой стороне заголовка.
2. Раскрасьте материал под "Типами ожирения".

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА (ИМТ)

**НОРМАЛЬНАЯ
МАССА ТЕЛА /
ОЖИРЕНИЕ**

**НОРМАЛЬНАЯ
МАССА_A
ИЗБЫТОЧНЫЙ
ВЕС_B**

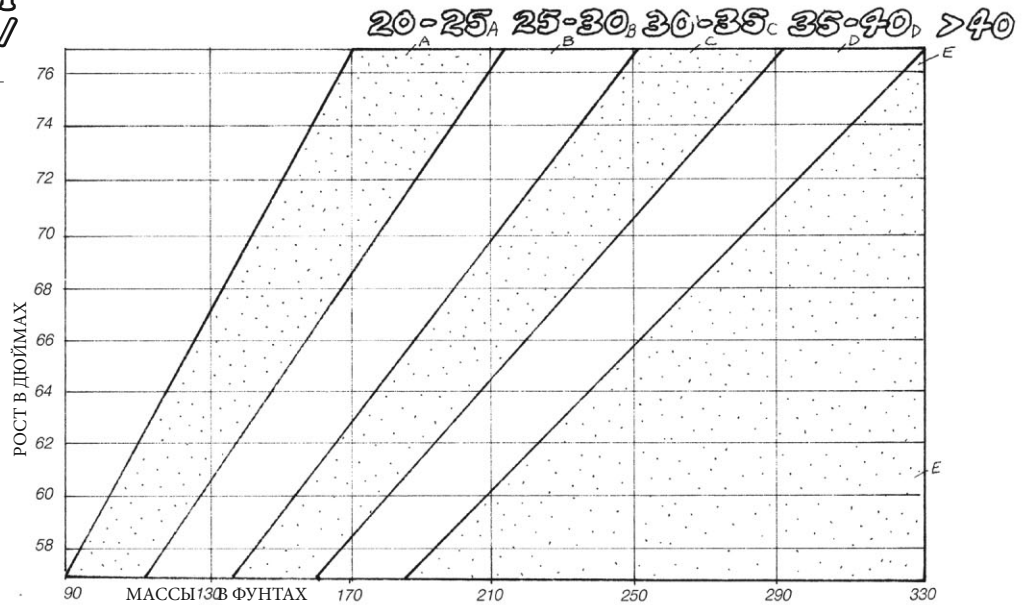
**ОЖИРЕНИЕ:
СТАДИЯ 1_C
СТАДИЯ 2_D
СТАДИЯ 3_E**

ИМТ=

$$\frac{\text{МАССА (кг)}}{\text{РОСТ (м)}^2}$$

ИМТ=

$$704 \times \frac{\text{МАССА (фунт)}}{\text{РОСТ (дюйм)}^2}$$



При нормальном контроле веса масса пропорциональна росту. Индекс массы тела (ИМТ) определяет это отношение с точки зрения соотношения веса (кг) к росту (м²). (704 × фунт / квадратные дюймы). ИМТ в пределах от 20 до 24,9 нормален для мужчин и женщин. За исключением случаев атлетов (но у них много весят мышцы), увеличение ИМТ выше нормального уровня пропорционально избытку общего жира в организме, что отражает ожирение. Соотношение 25–30 считается избыточным весом; выше 30 – ожирением. Ожирение имеет 3 степени: 1-я степень (ИМТ, 30–34,5) является промежуточным ожирением, 2-я степень (ИМТ, 35–39,9) – серьезным ожирением, а выше 40 – крайней степенью тучности (патологическое ожирение). Ожирение коррелирует с увеличением смертности от таких заболеваний, как сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца.



ТИПЫ ОЖИРЕНИЯ

НОРМА

ОЖИРЕНИЕ



Жир составляет 15% от массы тела у здоровых взрослых мужчин, 20% у женщин. Значения, превышающие 20% для мужчин и 25% – для женщин, являются признаками ожирения. Ожирение связано с заболеванием сердца, высоким кровяным давлением (гипертензией), нарушениями обмена веществ (сахарный диабет).

ЖИРОВЫЕ КЛЕТКИ_F

**ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЕ
ОЖИРЕНИЕ_F**

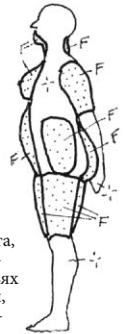
Ожирение может быть вызвано увеличением размера жировых клеток (гипертрофическое ожирение). Как правило, это происходит в зрелом возрасте, и его легче обратить вспять путем ограничения потребления калорий и (или) повышения активности.

**ГИПЕРПЛАСТИКО-
ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЕ
ОЖИРЕНИЕ_F**

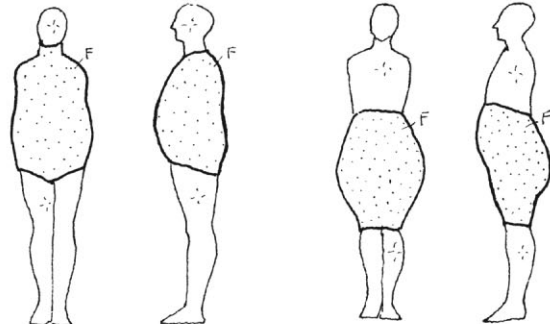
Гиперпластико-гипертрофическое ожирение связано с увеличением числа жировых клеток, а также их размера. Это происходит главным образом у растущих детей и у беременных, и его тяжелее обратить вспять.

**ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЖИРОВЫХ
ОТЛОЖЕНИЙ_F**

Избыток жира накапливается в жировых депо в области живота, ягодиц, плеч и бедер. Незначительные подкожные жировые отложения также могут возникать на лице, шее, груди, предплечьях и ступнях. Женская грудь также содержит жировые отложения, которые могут быть незначительными или крупными в зависимости от размера груди.



**АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ
В СРАВНЕНИИ С
ОТЛОЖЕНИЕМ ЖИРА НА БЕДРАХ_F**



**ФИГУРА
"ЯБЛОКО"**

**ФИГУРА
"ГРУША"**

Признаны две формы ожирения. Абдоминальное ожирение с большим накоплением жира в брюшной полости (ожирение типа "яблоко") и нижнее ожирение тела с большими жировыми отложениями в области бедер и верхней части ног (ожирение типа "груша"). Брюшное ожирение чаще встречается у мужчин, и этот тип тесно связан с заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет II типа). Индекс талии и бедер (ИТБ) является соотношением окружности талии до бедра и является мерой брюшного ожирения. Нормальное соотношение составляет <1 для мужчин и <0,8 для женщин. Для взрослого иметь больший объем талии, чем объем бедер, является признаком ожирения.

ПОСТОЯНСТВО И КОЛЕБАНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА

Температура тела поддерживается на постоянном уровне, уравнивая приток и потерю тепла. Млекопитающие и птицы – теплокровные животные (*гомойотермные, эндотермные*), так как они могут поддерживать постоянную температуру тела (около 37°C для человека и некоторых других млекопитающих). Для поддержания температуры любой системы (или тела) на постоянном уровне должен существовать баланс между *теплопродукцией* и *теплоотдачей*. *Метаболическое тепло*, выделяющееся при окислении пищевых продуктов во внутренних органах и тканях (*ядро тела*), является постоянным источником тепла (развороты 5; 6; 137). Это тепло может быть увеличено путем *мышечной активности* (дрожь, бег); нервными и гормональными факторами, такими как *симпатическая нервная деятельность, катехоламины и гормоны щитовидной железы*. Прием пищи, особенно белковой, может также увеличивать метаболическое тепло.

Температура тела не одинакова в разных участках. Хотя это было бы идеальным для всех частей тела, работать при температуре 37° С, только ядро тела (т.е. головной мозг и внутренние органы и ткани в туловище) работают при этой оптимальной температуре. Ткани конечностей и кожа, находясь далеко от источника тепла ядра и в непосредственном контакте с внешней средой, имеют значительно более низкие температуры. Например, в помещении с температурой около 21°, температура рук и ног равна около 28°C и 21°C соответственно. Эти значения равны примерно от 34 до 35°C в помещении при температуре около 35°C, так как при отсутствии движений конечностей единственным источником тепла является артериальная кровь, которая течет от внутренних органов. Очевидно, этого тепла недостаточно, чтобы поддерживать ткани конечностей достаточно теплыми. *Обморожение и гангрена* (отмирание тканей), например, на руках и ногах, которые происходят при экстремально низких температурах, случаются из-за неспособности адекватного снабжения кровью и теплом этих участков.

Суточное изменение температуры ядра тела. Даже температура ядра тела не постоянна. Существует циркадный (суточный, ежедневный) ритм, температура ядра тела является самой низкой утром (36,7°) и самой высокой – в вечернее время (37,2°) (разворот 107).

ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕПЛООБМЕНА И ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА

Физические механизмы теплообмена включают в себя излучение, конвекцию и теплопроводение. Тело может получать тепло от внешних источников (солнечные лучи, обогреватели). Этот вид пассивного теплообмена достигается за счет *излучения* (от солнца), за счет *конвекции* от ближайших источников (например, тепло от нагревателя в помещении), а также путем *теплопроводения* с участием непосредственного контакта теплых объектов (нагревающегося от кожи одеяло). Теплопроводение, конвекция и излучение могут также работать в обратном направлении: увеличивать потери тепла организма. Потеря тепла происходит пассивно, если организм подвергается воздействию температур внешнего воздуха ниже температуры тела; сидя на холодном кресле, человек нагревает сиденье (теплопроводение); толпа в холодном помещении может, что называется, "надышать" (конвекция).

Кожа играет важную роль в теплообмене и терморегуляции. Тело оборудовано физиологическими механизмами, которые активно увеличивают или уменьшают потери тепла. Кожа является органом, которая играет в этом центральную роль. Тепло может быть потеряно через кожу двумя способами: путем непосредственного теплообмена между кровью, циркулирующей в коже, и внешней средой или путем *испарения* воды с поверхности кожи. Кожа содержит специальные магистральные *капилляры*, которые не обмениваются питательными веществами с клетками кожи, а функционируют исключительно ради теплообмена с внешней средой.

Кровь течет в этих сосудах, когда они открыты. В холодную погоду эти сосуды закрыты (*кожная вазоконстрикция*), заметно уменьшая циркуляцию крови в коже и сводя к минимуму потери тепла. В теплой среде эти специальные терморегуляторные сосуды открыты (*кожная вазодилатация*), что позволяет посредством кровотока увеличивать потери тепла. С помощью этих механизмов, поток крови в коже, который в своем пике составляет почти 10% от общего сердечного выброса, может изменяться более чем в сто раз, что делает теплообмен в коже с помощью циркуляции крови очень эффективным и эффективным механизмом регуляции потери и сохранения тепла.

Испарение воды способствует потере тепла и происходит с помощью неощущаемого испарения и потоотделения. Второй способ, с помощью которого из кожи или других открытых поверхностей, таких как дыхательные пути, может быть потеряно тепло, является *испарением* воды. Вода имеет очень высокую удельную теплоемкость (0,6 ккал/г), что означает, что потеря 1 г воды из организма сопровождается потерей 600 кал тепла. Такая потеря воды происходит двумя способами – *неощущаемым испарением* влаги и активным *потоотделением*.

Неощущаемое испарение влаги. Потеря воды из кожи при более низких температурах называется неощущаемым испарением влаги, потому что вода диффундирует через клетки кожи и поры и быстро испаряется; не образуя капли пота. Кроме того, значительная часть воды и тепла каждый день теряется в дыхательных путях. Неощущаемое испарение влаги отвечает за потерю более 0,5 л воды в день (360 ккал тепла – около 20% основного суточного производства калорий)!

Потоотделение. Когда внутренняя температура тела повышается выше 37°C, из потовых желез начинается активная секреция пота, содержащего воду и соль, что заметно повышает скорость испарения воды и потери тепла. Потовые железы – экзокринные (внешняя секреция), и расположены они в изобилии во многих частях кожи (особенно много их на лбу, на ладонях и подошвах). Животные, не имеющие потовых желез, а это собаки и *медведи*, умеют особым образом дышать, приоткрывая рот и расслабляя язык, с тем чтобы заметно увеличить поток воздуха в дыхательных путях, а значит – и испарение и потери тепла.

Волосы на теле (шерсть) уменьшают потери тепла. Третий способ, позволяющий коже уменьшить потери тепла, – это использование шерстного покрова (меха), но этот механизм едва ли приносит пользу в случае человека, однако известно, что большинство млекопитающих имеет хорошо развитую шерсть, и особенно важна она для тех, кто живет в холодном климате. В холодную погоду волосы на коже встают дыбом (*пилоэрекция*), что вызывает *захват* воздуха сетью волос. Захваченный воздух образует изолирующий слой, так как кровь в этот момент не обменивается теплом с протекающим холодным воздухом снаружи, а обменивается с неподвижным слоем воздуха в сети волос. Теплая одежда человека, а исторически изначально она была шерстяная, выполняет ту же роль.

Подкожные жировые слои предотвращают потери тепла. Кожа сама по себе слабо изолирована. Тем не менее, у многих животных, включая человека, жир под кожей (*подкожные жировые скопления*) имеет двойную функцию, действуя одновременно и как очень эффективная изоляция, и как источник метаболической энергии.

Бурый жир производит много тепла при окислении. У плода, а также у новорожденных младенцев и грудных детей, а также и у многих других животных, присутствует особый тип жировой ткани, *бурый жир*. Многочисленные *митохондрии* этих жировых клеток окисляют жир таким образом, чтобы получить гораздо больше тепла, чем дает АТФ. Это тепло действует как печь, вырабатывая тепло для защиты от холода. Это тепло может быть одной из причин, почему новорожденные не дрожат от холода. У большинства взрослых людей уже нет бурого жира, но кое у кого он может сохраниться (разворот 133).

ЗАДАНИЯ: Используйте голубой для F, коричневый – для J и красный – для L.

1. Раскрасьте заголовки A-F и соответствующие структуры на верхнем правом рисунке. Затем раскрасьте то же под ним. Заполните материал об испарении (F') слева.

2. Раскрасьте разделы о гусиной коже и буром жире.

3. Раскрасьте нижний раздел, начиная с центра, а затем раскрасьте внешние перепады температур.

ТЕМПЕРАТУРА ЯДРА ТЕЛА

Непрерывная работа и окислительный метаболизм внутренних органов вырабатывают тепло. Балансируя между потерей и усилением тепла, температура ядра тела (Т) поддерживается на постоянном уровне около 37°C.

КОЖА КАК ИЗОЛЯЦИЯ

Кожа является посредником для теплообмена между сердцевиной тела и окружающей средой. Специальные механизмы терморегуляции позволяют коже менять свою изолирующую способность.

ИЗЛУЧЕНИЕ

Тело может обмениваться теплом с удаленными объектами различной Т посредством излучения. Тепло от солнца или от нагревательных приборов передается излучением.

ТЕПЛОПРОВОДНОСТЬ

Прямой контакт с горячими или холодными объектами позволяет обмениваться теплом за счет теплопроводности. Холодный стул таким образом будет согрет сидящим человеком.

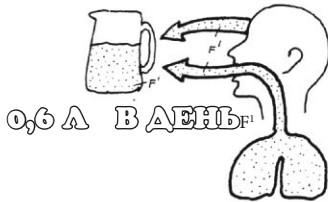
КОНВЕКЦИЯ

Движение воздуха в комнате (конвекция) увеличивает теплообмен между телом и окружающей средой. Вентилятор, проветривающий воздух, поможет человеку остыть.

ИСПАРЕНИЕ

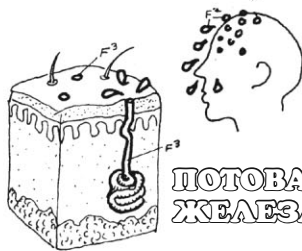
Испарение воды с поверхности тела является эффективным способом потери тепла из-за большого количества теплоты, необходимого для испарения воды (0,6 ккал/г воды).

НЕОЩУЩАЕМОЕ ИСПАРЕНИЕ



0,6 А В АЕНЬ

ПОТЕНИЕ



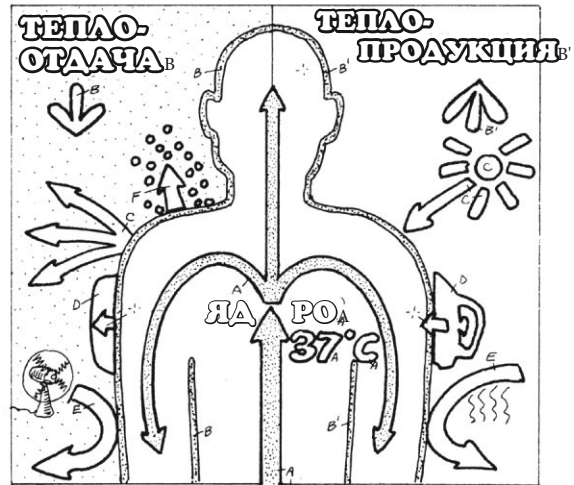
ПОТОВАЯ ЖЕЛЕЗА

Основным способом потери тепла является испарение с поверхности тела (кожи, дыхательных путей). Когда снаружи прохладно (ниже 20°C), вода испаряется с открытых участков кожи и легких с помощью неощущаемого испарения влаги. Когда температура окружающей среды приближается к температуре тела, увеличивается потоотделение (секреция воды и соли потовыми железами). Испарение пота увеличивает потерю тепла. Собаки, которые не имеют потовых желез, теряют воду и тепло с помощью характерного дыхания с высунутым языком, что увеличивает испарение с дыхательных поверхностей.



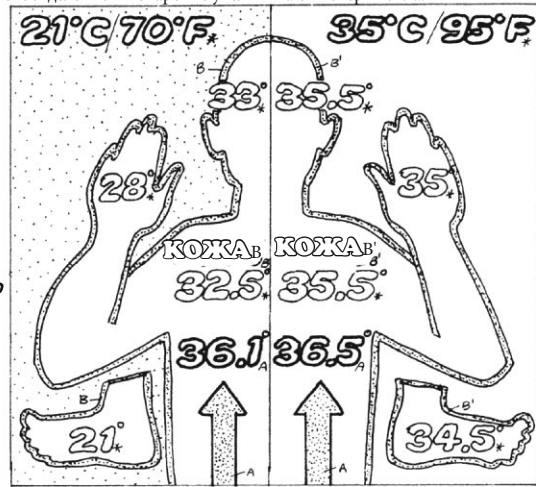
ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА

Температура тела не распределяется равномерно. В то время как температура ядра тела постоянна, температура конечностей изменяется. В прохладном помещении (21°) температура тела равна приблизительно 37°C, а температура рук и ног равна 28 и 21° соответственно. В жарком помещении (35°) температура конечностей приближается к комнатной.



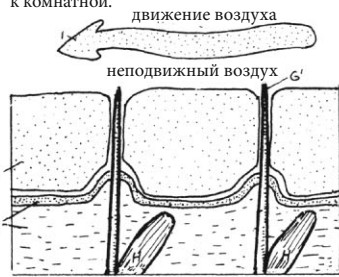
ОСНОВНОЙ ОБМЕН, УПОТРЕБЛЕНИЕ ПИЩИ, МЫШЕЧНАЯ АКТИВНОСТЬ

Теплопоступление увеличивается с помощью потребления пищи и мышечной активности, а также за счет солнечного излучения и т.п. Тепло может быть получено или потеряно в результате контакта с теплыми или холодными предметами. Волосы и одежда снижают потери тепла, в то время как потоотделение и испарение увеличивают потери тепла.



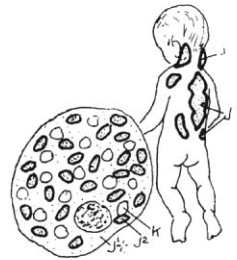
ПИЛОЭРЕКЦИЯ ВОЛОСЫ ДЫБЛОМ МЫШЦАМ ЗАСТРЯВШИЙ ВОЗДУХ

У млекопитающих – а шерсть у большинства видов хорошо развита – холодная температура вызывает подъем волос (пилоэрекцию), увеличивая толщину захваченного слоя воздуха и сводя к минимуму потери тепла. У людей одежда выполняет аналогичные функции.

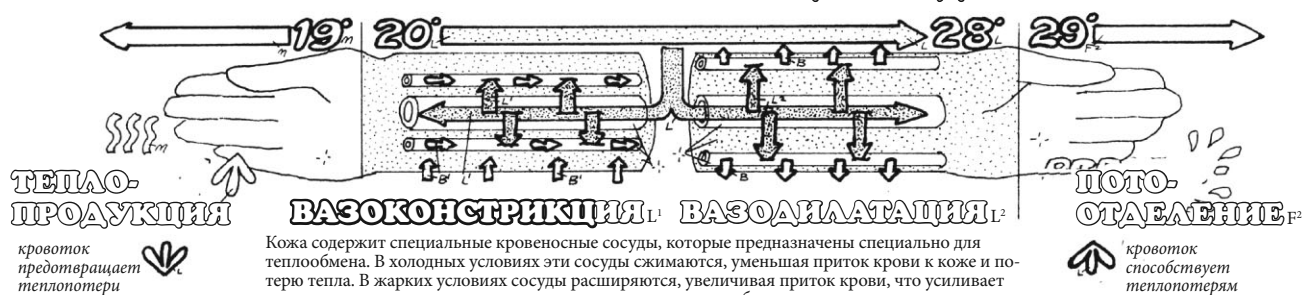


БУРЫЙ ЖИР ЖИРОВАЯ ТКАНЬ МИТОХОНАРИЯ ГРАНУЛА ЖИРА

Особый тип жировой ткани (бурый жир), богатый митохондриями, может генерировать много тепла (но меньше АТФ) посредством липолиза. Бурый жир присутствует в основном у животных, а у людей – чаще всего только в младенчестве, и расположен он на спине и между лопатками.



ТЕМПЕРАТУРА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ



Кожа содержит специальные кровеносные сосуды, которые предназначены специально для теплообмена. В холодных условиях эти сосуды сжимаются, уменьшая приток крови к коже и потере тепла. В жарких условиях сосуды расширяются, увеличивая приток крови, что усиливает потери тепла при непосредственном контакте с воздухом и обеспечивает жидкостью потовые железы. Эти сосуды снабжены симпатическими нервными волокнами.

Чтобы сохранять свою температуру ядра тела постоянной, организм использует физиологические механизмы, которые изменяют степень *теплоотдачи* и *теплопродукции*. Уменьшение температуры повышает количество теплоты и уменьшает теплоотдачу, и наоборот.

В гипоталамусе есть "термостат". Терморегуляцией управляет "гипоталамический термостатный центр" (ГТЦ), чьи нейроны имеют нормальную *установочную точку температуры* в 37° и отвечают на изменения в температуре крови и коже. Отклонение гипоталамической температуры сравнительно далеко от этой установочной точки активирует физические ответы в противоположном направлении, чтобы вернуть температуру ядра тела к нормальному уровню. ГТЦ работает вместе с другими гипоталамическими, вегетативными и вышележащими нервными центрами (разворот 107). Некоторые из этих ответов являются произвольными, через автономную нервную систему, некоторые – нейрогормональными, а другие – полупроизвольными или произвольными схемами поведения.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ НА ХОЛОД

О холоде в мозговые центры докладывают *холодовые рецепторы кожи* и *кровотока*. Когда организм оказывается на холоде, температура кожи быстро понижается, стимулируя *кожные холодовые рецепторы*; а кровь, *циркулирующая в коже*, охлаждается. Активность нервных импульсов холодовых рецепторов увеличивается с уменьшением температуры кожи. Их сигналы получаются как ГТЦ, так и высшими *корковыми центрами*. ГТЦ также активируется изменением *температуры крови*. ГТЦ активирует реакции, которые вызывают приращение количества тепла, ингибируя те мозговые центры, которые стимулируют теплоотдачу.

Симпатические центры отвечают на тепло ингибированием холодовых реакций. Активация симпатических центров приводит к нескольким ответам: (1) *кожная вазоконстрикция*, или сжатие кровеносных сосудов кожи (из-за норадреналина, высвобождаемого *симпатическими волокнами*), уменьшение кожного кровотока и уменьшенная теплоотдача; (2) увеличение *скорости метаболизма*, имеющее тепловое происхождение из-за увеличенной секреции адреналина мозговым веществом надпочечников; (3) сокращение мышц волос на теле, приводящее к пилоэрекции (эффект гусиной кожи, также называемый мурашками), которая заманивает воздух в ловушку (создает толстый слой воздуха рядом с кожей), уменьшая теплоотдачу (пилоэрекция является особенно эффективным согревающим поведением пушистых животных, но едва ли помогает людям); а также (4) увеличение окисления *бурого жира*, вызывая термогенез (ответ, крайне важный, главным образом, для младенцев и только немногих взрослых, однако у некоторых животных занимает важное место).

В дополнение к вышеупомянутым ответам, опосредованным симпатической системой, активируется гипоталамический центр *дрожь*, который в свою очередь активирует *моторные центры ствола мозга*, чтобы начали произвольно сокращаться скелетные мышцы. Дрожь вырабатывает много тепла.

Осознанно или неосознанно мы своим поведением помогаем себе согреться и избежать переохлаждения. Холод также активирует некоторые компенсаторные *поведенческие ответы*, направленные на увеличение выделения тепла или уменьшение теплоотдачи. Например, *сворачиваясь в клубок*, мы уменьшаем контактирующую с окружающей средой площадь поверхности, а значит – и теплоотдачу. *Толпаясь и обнимаясь* – это замечено и у животных, и у людей, – *добровольно усиливая физическую активность* (хотя бы потирание рук, переминание с ноги на ногу) и греясь у источника тепла, а также надевая теплую одежду, мы так или иначе боремся с холодом. Произвольные или полупроизвольные виды активности активируются ответами высших мозговых центров (кора и лимбическая система) на такие неприятные ощущения, как холод. У многих животных и у детей длительное воздействие холодного климата увеличивает основной секреторный уровень *гормонов щитовидной железы*, которые своим мощным калоригенным дей-

ствием заставляют увеличиваться теплоотдачу (разворот 119). В результате этих компенсаторных ответов телу становится теплее. ГТЦ обнаруживает увеличивающееся количество теплоты и уменьшает ответы, направленные на поднятие температуры и предотвращение теплоотдачи.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ НА ТЕПЛО

Центры головного мозга узнают о перегреве по перегреву крови и информации от кожных терморецепторов. Когда тело сталкивается с жарой (например, припекает солнце, горит огонь, или человек чрезмерно тепло оделся), температура тела повышается. Здесь также как *тепловые рецепторы кожи*, так и кровь передают изменения в ГТЦ. Но тепловые рецепторы являются менее эффективными, чем кровь, потому что их меньше, чем рецепторов холода, а также и потому, что объем крови, что течет в коже, высок во время воздействия высокой температуры (из-за вазодилатации). ГТЦ начинает компенсаторные ответы, некоторые из которых увеличивают теплоотдачу, другие же уменьшают выделение тепла.

Расширение кожных сосудов и потоотделение значительно увеличивают теплоотдачу. В ответ на высокую температуру ингибируется адренергическая деятельность симпатической нервной системы, управляющая сужением кожных сосудов и скоростью метаболизма, что приводит к кожной *вазодилатации* и уменьшению скорости метаболизма. Эти ответы увеличивают теплоотдачу с кожи и уменьшения выделения тепла в ядре тела. Если жара становится серьезной, включается специфическое подразделение автономной нервной системы (*холинэргические симпатические волокна*, выпускающие *ацетилхолин*), что возбуждает *потовые железы*, а если они активированы, человек потеет. Потоотделение заметно увеличивает теплоотдачу с кожи и является эффективным произвольным методом борьбы с высокой температурой у людей (с каждым литром пота теряется 600 ккал теплоты).

Мы своим поведением помогаем себе охладиться и избежать перегрева.

Человек, которому жарко, становится вялым и не склонен работать, скорее уж лечь с распростертыми конечностями. Эти поведенческие состояния уменьшают теплоотдачу и увеличивают выделение тепла. Теплоотдача также увеличена при ношении свободной и легкой одежды, а также если человек обмахивается веером, пьет холодные напитки и плавает в холодной воде.

ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ ЛИХОРАДКИ

Лихорадку вызывают цитокины, высвобождающиеся из лейкоцитов в ответ на инфекцию. *Лихорадка*, определяемая как увеличение температуры ядра тела на один или несколько градусов, появляется во время болезни, когда инфекционные микробные агенты проникают в тело. Эти микробы выделяют *токсины (внешние пирогены = экзогенные факторы лихорадки)*, которые стимулируют *белые клетки крови (моноциты, макрофаги)* к высвобождению своих *цитокинов* (например, *интерлейкинов*). Эти цитокины действуют как *внутренние пирогены* и стимулируют нейроны ГТЦ, поднимая их заданное значение (например, до 40°C). Чтобы достигнуть этого нового заданного значения, большой дрожит от озноба, чтобы увеличить приращение количество теплоты; сужение сосудов кожи уменьшает теплоотдачу.

Лихорадка вполне естественна при заболеваниях. Сильное повышение температуры тела вредно для бактериального роста и дезактивирует токсины. Когда инфекция вылечена, пирогеновая секреция уменьшается и ГТЦ возвращается к своим исходным 37°C. Теперь тело пытается остыть путем кожной вазодилатации и потения.

Сильная лихорадка опасна для жизни. *Тепловой шок* может произойти при очень высоких температурах (выше 42°C), и от него можно умереть, но, к счастью, есть медицинская помощь и самопомощь. Лечение состоит из физических мер для охлаждения тела, или из приема определенных жаропонижающих медикаментов. Аспирин уменьшает лихорадку, блокируя формирование *простагландинов* (разворот 129). Эти гистогормоны производятся в гипоталамусе в результате действия цитокинов, таких как интерлейкины.

ЗАДАНИЯ: D раскрасьте в красный, тогда как А, В и Е – в темное.

1. На самом верху страницы покрасьте названия "теплоотдача" и "теплопродукция", а также их соответствующие символы "повышение и понижение". Эти символы будут проступать постепенно, подводя итог вкладу каждого фактора в процесс адаптивной терморегуляции.

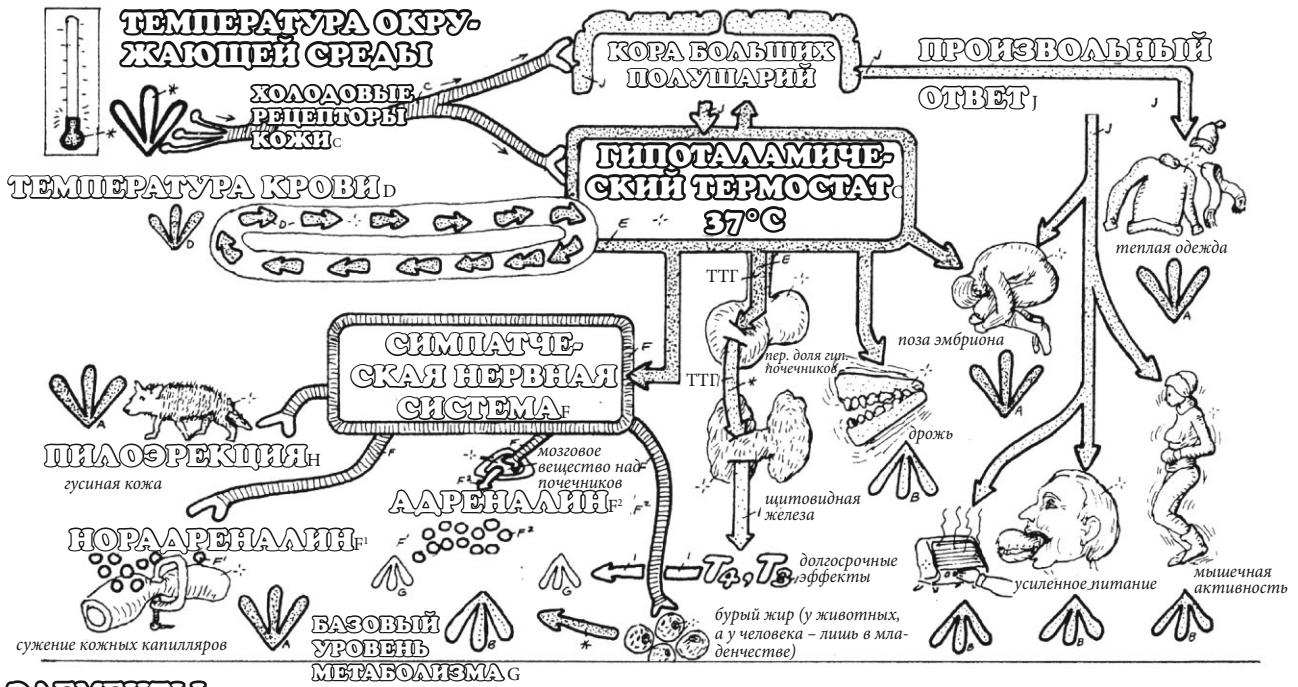
2. Покрасьте то, что происходит при понижении температуры на улице. Руководствуйтесь буквенной последовательностью С-Г.

3. Идите на нижний блок и раскрашивайте приспособленность к повышению температуры окружающей среды.

4. Раскрасьте элементы воспаления.

ТЕПЛОСТАЧА \uparrow повышение \downarrow понижение

ТЕПЛОПРОДУКЦИЯ \uparrow повышение \downarrow понижение



ЭЛЕМЕНТЫ ВОСПАЛЕНИЯ

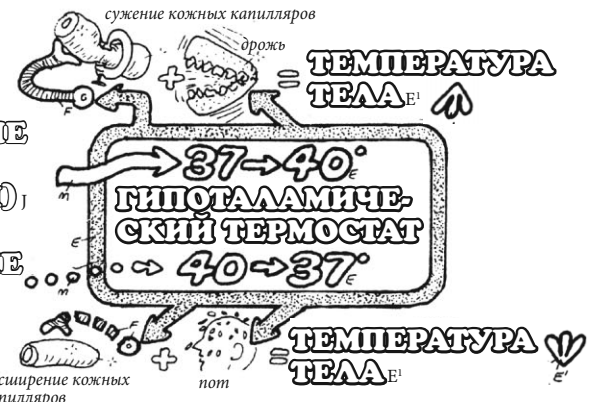
ЛЕЙКОЦИТЫ \uparrow

ИНФЕКЦИОННЫЕ ТОКСИНЫ

Аспирин уменьшает лихорадку, запрещая производство простагландина в гипоталамусе цитокинами.



ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ



ТЕМПЕРАТУРА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

ТЕПЛОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ КОЖИ

ТЕМПЕРАТУРА КРОВИ

КОРА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

ПРОИЗВОЛЬНЫЙ ОТВЕТ

ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ ТЕРМОСТАТ 37°C

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ ПАРАСИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

ДРУГИЕ МОЗГОВЫЕ ЦЕНТРЫ

АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ СИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

БАЗОВЫЙ УРОВЕНЬ МЕТАБОЛИЗМА



Кровь служит основной внеклеточной жидкостью тела и важна для его функционирования и выживания. Кровь вовлечена в несколько физиологических систем регулирования, обеспечивая гомеостаз и защитные механизмы. Транспорт крови, ее жидкая составляющая и свойства потока важны для ее функций.

КРОВЬ ПЕРЕНОСИТ КИСЛОРОД, ПИТАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ГОРМОНЫ И ТЕПЛО

Ток крови через ткани позволяет ей выполнять многочисленные *транспортные функции*, гарантируя питание и дыхание клеткам тела. Кровь получает *питательные вещества*, такие как глюкоза и витамины, от тонкой кишки и кислород – от легких, и поставляет их клеткам тела, поскольку капилляры проходят через ткань. Кровь также удаляет ядовитые отходы клеточного обмена веществ (*метаболиты*), такие как *мочевина* и *углекислый газ*, из среды, окружающей ткани, и устраняет их, поскольку циркулирует через почки и легкие соответственно.

Роль эритроцитов и лейкоцитов в транспорте и гемостазе. *Эритроциты (красные кровяные тельца)* содержат связывающий кислород белок *гемоглобин*. Они помогают транспортировать кислород от легких до тканей и углекислый газ – от тканей до легких. Кровь также транспортирует лейкоциты (*белые кровяные клетки*) к местам ранений, где они защищают организм, разрушая вторгающиеся микроорганизмы и их токсины. Кровоток также осуществляет транспорт к разнообразным целям антител, главных молекул защиты тела. Кровяные пластинки и белки крови также участвуют в гемостазе, процессе, который возникает в поврежденных кровеносных сосудах, чтобы предотвратить потерю крови.

Роль в транспорте гормонов и теплообмене. Кроме того, кровь переносит *гормоны* от эндокринных желез к их целевым органам. Кровь также важна для терморегуляции, перемещаясь от теплого ядра тела к более холодным конечностям (верхним и нижним). Кровоток через кожу важен для теплообмена, увеличивающегося в жаркой окружающей среде, чтобы улучшить теплоотдачу, и уменьшающегося в холодной окружающей среде, сохраняя тепло.

КРОВЬ СОСТОИТ ИЗ ПЛАЗМЫ И ГЕМАТОКРИТА (ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ)

Два компонента, клеточный, называемый *гематокритом*, и жидкий, среда, называемая *плазмой*, составляют ткань крови. Кровяные клетки свободно плавают в плазме. Разделение этих двух компонентов крови может быть достигнуто при вращении (центрифугировании) ее в маленькой капиллярной трубке (трубочка гематокрита), что и разделяет кровь на бесцветную жидкость, остающуюся наверху, и красную клеточную взвесь в основании. Верхний слой составляет приблизительно 55% объема крови – это плазма, состоящая, главным образом, из воды (91%), которая помогает растворить кровяные белки (например, *фибриноген*, *альбумины* и *глобулины*), а также из питательных веществ, гормонов и электролитов.

Гематокрит состоит из эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Гематокрит составляет оставшиеся 45% объема крови и состоит, главным образом, из эритроцитов (красных кровяных телец), которых в крови больше всего. Гематокрит составляют не совсем клетки, поэтому истинные клетки и структуры крови принято обобщать как "*форменные элементы крови*". Белые кровяные клетки (*лейкоциты*) и кровяные пластинки (*тромбоциты*), будучи меньше в числе, составляют только небольшую часть гематокрита, формируя очень тонкую желтоватую полосу между красным гематокритом и бесцветной плазмой, плавающей на поверхности.

Чем отличается плазма от сыворотки. Другой способ отделить

жидкость крови и клетки состоит в том, чтобы позволить капле крови постоять некоторое время. Она расслаивается на плотное красное ядро, называемое сгустком, и окружающую бесцветную жидкость, называемую *сывороткой*. Состав сгустка подобен гематокриту; сыворотка напоминает плазму. Однако сыворотка отличается отсутствием плазменного белка фибриногена, который весь остается в сгустке.

У мужчин гематокрит выше. Кровь составляет приблизительно 8% массы тела. В среднем у мужчин больше крови (5,6 л), чем у женщин (4,5 л), хотя объем крови у женщин увеличивается во время беременности. Кровь мужчин является также более клеточной (более высокая пропорция красного тельца в особенности), имея гематокрит приблизительно 47%, по сравнению с 42% у женщин и детей. Более высокий объем крови мужчин отражает, что у них больше размер тела, а более высокий гематокрит отражает более высокую плотность эритроцитов. Это адаптация к более высокой скорости метаболизма и увеличенным кислородным потребностям у мужчин, и это факторы, которые коррелируют с более высокой массой мышц и рабочей нагрузкой.

КОСТНЫЙ МОЗГ ЯВЛЯЕТСЯ ГЛАВНЫМ ИСТОЧНИКОМ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Большая часть плазменных белков образуются в печени; различные органы производят другие разнообразные составляющие плазмы. Кровяные клетки, однако, образуются, главным образом, в костном мозге. Масса костного мозга в одной кости может казаться незначительной, но общая масса ткани костного мозга в организме очень велика; именно костный мозг, кожа и печень являются тремя самыми большими органами тела.

Красный и желтый костный мозг как соответственно активный и покоящийся источник форменных элементов. Во взрослом активном костном мозге красная составляющая может находиться в костях туловища и головы (*грудина, ребра, позвоночник и череп*). Красная составляющая костного мозга является *основным* источником клеток крови. Во время роста у детей красный костный мозг также обнаруживается в длинных костях нижних конечностей (*бедро и большая берцовая кость*). Во взрослом состоянии эти кости в действительности не полностью теряют свою способность производить кровяные клетки, но обеспечивают лишь возможные вторичные источники для формирования кровяных клеток. Эти источники могут быть активированы, когда основные источники неспособны справиться с производством требуемого количества форменных элементов. В таких условиях *печень и селезенка* могут также образовывать кровяные клетки. Действительно, печень является основным источником эритроцитов в эмбриональном и раннем постнатальном периоде; селезенка производит эритроциты немного позже в постнатальном периоде. В чрезвычайных угрожающих состояниях, таких как большая кровопотеря, последствия геморрагической лихорадки или разрушение клеток костного мозга под воздействием радиации (лучевая болезнь), печень и селезенка взрослого, а также покоящийся *желтый костный мозг* во вторичных источниках могут снова, как в младенчестве, производить новые кровяные клетки.

Стволовые клетки костного мозга образуют форменные элементы. Кровяные клетки образуются в красном костном мозге благодаря быстрой пролиферации и дифференцировке *стволовых клеток*, которые постоянно там находятся. Одна линия стволовых клеток формирует эритроциты, другая – лейкоциты, и даже тромбоциты образуются там же из стволовых клеток. Множество гормональных и гуморальных факторов регулируют выработку различных клеточных составляющих крови в ответ на физиологические потребности. Например, почечный гормон *эритропоэтин* стимулирует эритропоэз (образование эритроцитов), а гормон, названный *тромбопоэтином*, стимулирует тромбопоэз (производство тромбоцитов). Несколько гуморальных факторов регулируют лейкопоэз.

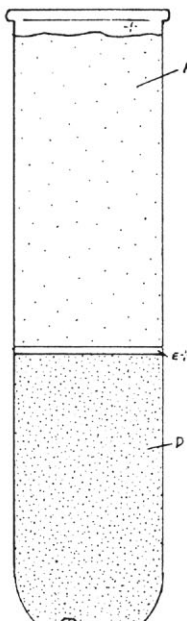
ЗАДАНИЯ: Используйте очень светлый, например, светло-желтый цвет для А. Используйте красный – для D.
1. Начните с иллюстраций в верхней панели. Окрасьте серым названия всех элементов, которые составляют 2% плазмы. Этим веществам задаются отдельные цвета в нижней левой диаграмме.

2. Окрасьте форменные элементы. В практических целях число красных кровяных телец равно таковому гематокрита, и оба получают красный цвет.
3. Окрасьте источники форменных элементов в красном костном мозгу. Обратите внимание, что подросток и плод имеют различные первичные источники и соответственно окрашены по-разному.
4. Окрасьте транспортную функцию крови.

5,6 л * 4,5 л * 15 л

КРОВЬ

ОДИНАКОВЫЙ СОСТАВ



- ПЛАЗМА 55%**
 - 91% ВОДА
 - 7% БЕЛКИ
 - ФИБРИНОГЕН
 - АЛЬБУМИНЫ
 - ГЛОБУЛИНЫ
 - 2% ЭЛЕКТРОЛИТЫ
 - ПИТАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА И ГОРМОНЫ

ФОРМЕННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ (ГЕМАТОКРИТ), 45%
ЭРИТРОЦИТЫ (КРАСНЫЕ КРОВЯНЫЕ ТЕЛЬЦА)

5000000 / мкл

ЛЕЙКОЦИТЫ (БЕЛЫЕ КРОВЯНЫЕ КЛЕТКИ)

9000 / мкл

ТРОМБОЦИТЫ (КРОВЯНЫЕ ПЛАСТИНКИ)

250000 / мкл

47% * 5,4 * 47% * 4,8
 млн клеток/μL

У среднестатистического мужчины больший объем крови (5,6 л) и более высокий процент гематокрита (47%), чем у среднестатистической женщины (4,5 л, 42% соответственно).

Различные белки крови, гормоны, питательные вещества и электролиты растворены в плазме, которая образует жидкую окружающую среду для форменных элементов. Источником воды в плазме является выпиваемая вода, а ее уровень сохраняется постоянным благодаря почкам. Белки плазмы образуются в печени. Клетки крови формируются в основном в костном мозге. Эритроциты содержат гемоглобин, который связывает кислород и переносит его к тканям. Тромбоциты принимают участие в свертывании крови. Лейкоциты защищают от инфекций, вызываемых микроорганизмами.

Во взрослом организме кровяные клетки образуются в красном костном мозге. Основным источником является красный костный мозг в грудной, ребрах, позвоночнике, черепе и тазу.

ИСТОЧНИКИ:
ПЕРВИЧНЫЕ:
 ГРУДИНА, РЕБРА, ПОЗВОНКИ, ЧЕРЕП, ТАЗ

ВТОРИЧНЫЕ:
 КОСТИ БЕДРЕННАЯ И БОЛЬШАЯ БЕРЦОВАЯ

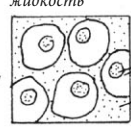
ТРЕТИЧНЫЕ:
 ПЕЧЕНЬ И СЕЛЕЗЕНКА

Если это необходимо, кровяные клетки могут образовываться в красном костном мозге в бедре и большой берцовой кости (вторичный источник). В подростковый период бедро и большая берцовая кость являются основными дополнительными источниками.

В чрезвычайных ситуациях (чрезмерная кровопотеря или вырождение костного мозга) кровяные клетки могут быть образованы в печени и селезенке. В эмбриональном периоде эти органы являются основным источником кровяных клеток.

Тканевая (или интерстициальная) жидкость, окружающая клетки, — это форма внеклеточной жидкости (ВКЖ), имеющая почти одинаковый состав, где бы она ни находилась. Помимо плазмы крови, есть и другие виды ВКЖ: лимфа, внутриспинальная жидкость, спинномозговая жидкость, жидкости в улитке и в вестибулярном аппарате, а также жидкая фаза спермы.

межклеточная жидкость



лимфа



жидкости в улитке и вестибулярном аппарате

спинномозговая жидкость

глазная жидкость

Кровь, которую помещают в трубку центрифуги, содержащую противосвертывающие вещества, четко расслоится на верхнюю жидкую фазу (плазму, 55%) и более плотную клеточную фазу, что находится ниже (гематокрит, 45%). Плазма содержит воду, белки, электролиты, гормоны и питательные вещества. Гематокрит состоит из эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов.

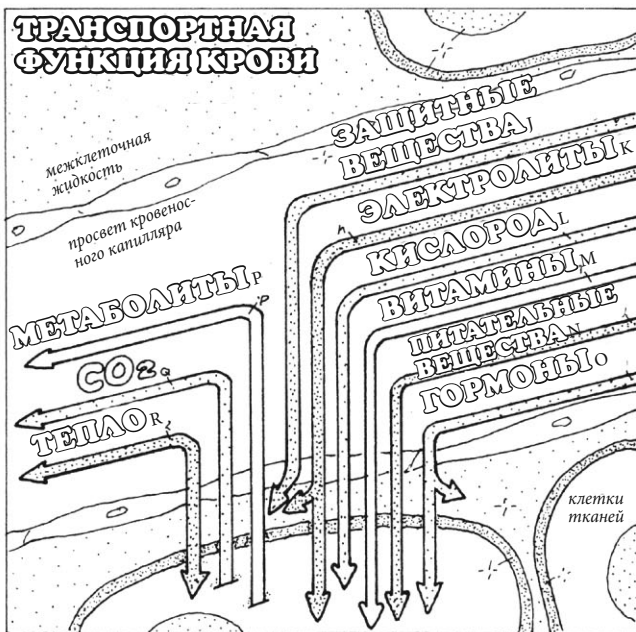
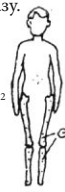
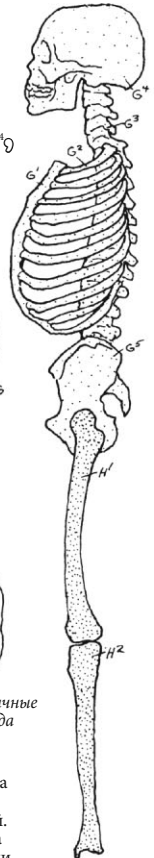


ГЕМАТОКРИТ + ФИБРИНОГЕН

Капля крови вне организма расслаивается на жидкую фазу (сыворотку) и красноватую плотную массу клеток и волокон (сгусток). Состав сыворотки — по сути плазма без фибриногена. Сгусток напоминает гематокрит, но содержит фибрин.



ИСТОЧНИКИ:
ПЕРВИЧНЫЕ:
 ГРУДИНА, РЕБРА, ПОЗВОНКИ, ЧЕРЕП, ТАЗ



ВТОРИЧНЫЕ:
 КОСТИ БЕДРЕННАЯ И БОЛЬШАЯ БЕРЦОВАЯ

Если это необходимо, кровяные клетки могут образовываться в красном костном мозге в бедре и большой берцовой кости (вторичный источник). В подростковый период бедро и большая берцовая кость являются основными дополнительными источниками.

ТРЕТИЧНЫЕ:
 ПЕЧЕНЬ И СЕЛЕЗЕНКА

В чрезвычайных ситуациях (чрезмерная кровопотеря или вырождение костного мозга) кровяные клетки могут быть образованы в печени и селезенке. В эмбриональном периоде эти органы являются основным источником кровяных клеток.

Главной функцией крови является образование жидкой среды для транспортировки растворенных веществ и различных клеток. Кровь транспортирует кислород, питательные вещества и гормоны к тканям и удаляет продукты клеточного обмена веществ (метаболиты) — например, CO₂ и мочевину — из тканей. Кровь также помогает теплообмену между горячим ядром тела и периферией, а также транспорту лейкоцитов (клеток-защитников) к местам ранений и инфекций.

Эритроцитов (красных кровяных телец) в крови больше всего. При плотности приблизительно 5×10^6 на мл крови они составляют 30×10^{12} единиц. Главной функцией эритроцитов является транспорт кислорода, и их форма высоко адаптирована к этой функции. Внешним видом эритроциты напоминают двояковогнутые диски, средний размер которых – 7,5 микрон на 2 микрона (1 микрон в центре). Двояковогнутая форма увеличивает количество кислорода, проникающего в и из эритроцитов, точнее, имеются в виду соединения кислорода с молекулами гемоглобина, находящимися в эритроцитах. Форма эритроцитов может изменяться, когда они движутся через различные кровеносные сосуды; в венах они набухают, а в капиллярах – сворачиваются.

ГЕМОГЛОБИН ПЕРЕНОСИТ O_2 В ЭРИТРОЦИТАХ

У зрелого эритроцита в кровотоке нет ни ядра, ни цитоплазматических органоидов. Вместо этого, все свободное место заполнено гемоглобином, красноватым связывающим кислород кровяным белком. Белковая часть гемоглобина (*глобин*) состоит из *четырех субъединиц*. Каждая субъединица присоединена к молекуле гема, железосодержащего органического циклического соединения порфирина. Один атом железа связан с каждым из гемов. В двухвалентном состоянии (Fe^{++}) железо обратимо связывается с молекулярным кислородом (O_2). Таким образом каждая молекула гемоглобина может связать и транспортировать до четырех молекул O_2 (разворот 53).

Содержание гемоглобина в эритроцитах может стать критически низким. Общее количество гемоглобина в крови определяет способность крови переносить кислород. Эта способность уменьшается при малокровии (при *анемиях*). Анемии могут возникать или из-за уменьшенного содержания гемоглобина в эритроцитах, или из-за уменьшенного производства эритроцитов в костном мозгу (см. ниже). Концентрация гемоглобина в нормальной крови составляет приблизительно 160 г/л у мужчин и 140 г/л у женщин, то есть в общей сложности 900 и 700 г на весь объем крови у мужчин и женщин соответственно.

В дополнение к гемоглобину эритроциты содержат белок цитоскелета *тубулин* и сократительный белок *актин*, которые помогают в изменении формы. Эритроциты не имеют митохондрий, но обладают ферментами для гликолиза (анаэробного окисления глюкозы). Они также содержат 2,3-дифосфоглицерат, количество которого регулирует связывание кислорода с гемоглобином (развороты 53; 54).

ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ЭРИТРОЦИТОВ

Эритроциты образуются в костном мозге. Образование красной составляющей крови (*эритропоэз*) происходит в костном мозге. Функция специальных стволовых клеток, живущих в костном мозге, состоит в том, чтобы дать начало всем типам форменных элементов крови. Прародитель эритроцитов (*клетка-эритробласт*) дифференцируется в эритроцит в течение нескольких дней. Во время развития эритроцита синтезируется и упаковывается гемоглобин в цитоплазме, а затем, в конечном счете, теряется ядро. После удаления ядра красные уже не клетки, а тельца зрелы и готовы функционировать. В это время они оставляют костный мозг и входят в кровотоки, где и начинают транспортировать кислород и углекислый газ.

Эритропоэтин стимулирует выработку эритроцитов. Несколько факторов регулируют производство эритроцитов, и самый важный из них – *парциальное давление кислорода* (pO_2) в артериальной крови. При низком $pO_2 > 2$, например, при нахождении на большой высоте, низкое кислородное давление в артериальной крови стимулирует почки к высвобождению гормона *эритропоэтина* в кровь. Эритропоэтин стимулирует костный мозг и увеличивает формирование новых эритроцитов. Увеличенное количество эритроцитов компенсирует уменьшение транспорта O_2 на каждый эритроцит.

Деградирующие эритроциты утилизируются печеночными макрофагами. Продолжительность жизни эритроцита в кровотоке составляет приблизительно четыре месяца, они действительно быстро стареют. В возрасте эти тельца, циркулируя в капиллярной крови *печени и селезенки*, обращают на себя внимание тканевых макрофагов (*клеток Купфера*), больших белых кровяных клеток. Макрофаги фагоцитируют, разрушают и удаляют из обращения постаревшие эритроциты. Во время разложения гемоглобин гем усваивается и превращается в *железо* и *билирубин*. Железо перерабатывается костным мозгом для синтеза гемоглобина, а билирубин удаляется печенью в составе желчи в виде *желчных пигментов*, которые в итоге покидают кишечник с экскрементами. Эти пигменты и придают экскрементам характерный коричневый цвет. Некоторые пигменты желчи могут быть повторно поглощаться, распространяться по организму и, наконец, выделяться почками. Пигменты метаболитов билирубина придают цвет и моче – желтый. Если билирубин не выделяется в составе желчи, это не приводит к накоплению его в крови и к желтухе (разворот 77).

АНЕМИИ

Анемии – это болезни, связанные с уменьшенным содержанием гемоглобина в крови. Анемии уменьшают способность крови транспортировать кислород в ткани. Последствия анемии колеблются от постоянной усталости до смерти. Различные условия могут вызвать анемию, включая *прямую потерю крови* из-за серьезной менструации, внутреннего кровотечения из желудочно-кишечной язвы, случайной травмы с геморрагией или *отказа костного мозга* производить новые эритроциты. Это может произойти в результате воздействия больших доз радиации или определенных лекарств, токсинов или вирусов.

Причиной злокачественной анемии является авитаминоз B_{12} . Определенные диетические дефициты или нарушения пищеварения также могут вызвать малокровие. Отсутствие *витамина B_{12}* (цианокобаламина), вещества, необходимого для эритропоэза, может привести к серьезному дефициту эритроцитов. Витамина B_{12} много в продуктах животного происхождения (печень, мясо, молоко), но нет в пище растительного происхождения, таким образом, строго вегетарианская диета может привести к серьезному дефициту этого витамина, приведя к *злокачественной анемии*. Более часто злокачественная анемия вызывается уменьшенной абсорбцией витамина B_{12} в кишечном тракте. Чтобы облегчить абсорбцию витамина B_{12} , желудок выделяет белок, названный внутренним фактором Касла (разворот 79). Заболевания желудка (гастрит) или его хирургическое удаление существенно снижает количество *внутреннего фактора Касла*, уменьшая абсорбцию витамина B_{12} . Это приводит к уменьшенному синтезу гемоглобина и производству эритроцитов, а в конечном счете – к опаснейшему виду малокровия.

Анемия по причине недостатка железа и фолиевой кислоты, поражение почек и серповидно-клеточная анемия. Дефициты в пище *фолиевой кислоты* и *железа* могут вызвать анемию. У женщин железо обычно теряется во время менструации, требуя возобновления. Во время беременности и роста увеличенная потребность в производстве эритроцитов и гемоглобина обязательно потребует увеличенного потребления с пищей железа, фолиевой кислоты и витамина B_{12} . Болезнь почек или потеря одной почки приводят к уменьшенному производству эритропоэтина. В отсутствие эритропоэтина не стимулируется костный мозг, производство эритроцитов уменьшено, и в результате развивается анемия. Анемии могут также быть вызваны *выраженным разрушением эритроцитов*, которое происходит у людей, родившихся с синдромом *серповидно-клеточной анемии*, когда кровяные тельца аномальны, серповидны; особенно синдром распространен среди темнокожего населения. Серповидные эритроциты имеют тенденцию склеиваться и лизироваться, из-за чего быстро разрушаются макрофагами.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный цвет для А структур и темные цвета – для В, D и J.

1. Окрасьте верхний блок, отмечая четыре гема (В), которые несут молекулу кислорода (Н), здесь представленную стрелкой, с подписью, что это кислород; находятся они в нижеследующем разделе.

2. Окрасьте процесс эритропоэза и выполните пронумерованную последовательность.

3. Окрасьте регулирование производства красных кровяных телец.

4. Раскрасьте различные анемии, последствия уменьшения числа красных кровяных телец, тщательно отмечая буквенные метки названий. Не все окрашены в красный цвет.

ЭРИТРОЦИТ А



У эритроцитов (красных кровяных телец, Э) нет клеточных органоидов; вместо этого они заполнены гемоглибином (ГГ), который несет кислород. Двойковогнутая форма диска Э обеспечивает быстрое связывание кислорода. Эта форма изменяется, когда Э протискивается через узкие капилляры.

160 г/л А' 140 г/л А'
ГЕМОГЛОБИН А'

ПЕПТИДНЫЕ ЦЕПОЧКИ А'
ГЕМЫ В



У гемоглибина (ГГ) есть белковая часть, глобин, с четырьмя субъединицами (две альфа-цепи и две бета-цепи). У каждой субъединицы есть гем. У каждого гема есть одно железо, двухвалентно (Fe²⁺) соединенное с одним О₂.



Формирование красных кровяных телец, или эритроцитов – эритропоэз – у взрослых происходит в красном костном мозге (1). Стволовые клетки, из которых образуются все форменные элементы крови (2), делятся, формируя прародителей красных кровяных телец (эритробласты), которые имеют ядра (3). В течение 2–3 дней эти клетки развиваются, наполняются ГГ, теряют свои ядра и входят в кровотоки (4). После четырех месяцев Э стареют и разрушаются макрофагами в печени и селезенке (5). Во время катаболизма ГГ железо отделяется от гема (6) и перерабатывается для новых гемов и ГГ в новом синтезе в костном мозгу (7); гем превращается в билирубин (8) и выделяется через желчь или через почки.

ПРИЧИНЫ АНЕМИИ

А. КРОВОПОТЕРЯ А'
слишком сильная менструация
кровотечение

В. КОСТНЫЙ МОЗГ НЕ СПРАВЛЯЕТСЯ А'
вегетарианская диета?

С. НЕДОСТАТКИ АИЕТЫ

1. ВИТАМИН В₁₂ К
ВНУТРЕННИЙ ФАКТОР КАСЛА (ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ АНЕМИЯ)
2. ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА М
беременность
3. ЖЕЛЕЗО N
младенчество

Д. РАЗРУШЕНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ А

Е. ПОТЕРЯ ЭРИТРОПОЭТИНА

ПРОДУКЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ А

РЕГУЛЯЦИЯ КОЛИЧЕСТВА ЭРИТРОЦИТОВ

Формирование Э регулируется почечным гормоном эритропоэтином. Сокращение в крови уровня О₂ (например, после геморагии или на большой высоте) стимулирует почки к увеличению синтеза эритропоэтина; эритропоэтин стимулирует красный костный мозг к формированию эритроцитов. Увеличенное число Э увеличивает транспорт О₂ и его уровень в тканях.

УРОВЕНЬ О₂ В КРОВИ Н



ЭРИТРОПОЭТИН

КОСТНЫЙ МОЗГ А'

ПРОДУКЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ А

Малокровие характеризуется на самом деле не малым количеством самой крови, а уменьшенным уровнем гемоглибина (ГГ) и Э, и связано со многими проблемами уменьшенной кислородной поставки к тканям. Анемии могут быть вызваны различными факторами и условиями: 1. Кровопотеря из-за геморагии, внутреннего кровотечения или, более часто, серьезной менструации. 2. Заболевания костного мозга (аплазия), вызванная эндогенными отклонениями или воздействием радиации или ядохимикатов. 3. Диетические дефициты. Потребление с пищей железа, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ должно увеличиваться во время беременности и во время роста. Пища с железом, фолиевой кислотой и витамином В₁₂ важна для эритропоэза, ее уменьшенное потребление вызывает анемию. Злокачественная анемия происходит в случаях серьезного дефицита витамина В₁₂, который может произойти при строго вегетарианской диете, имеющей недостаток в витамине В₁₂. Более частой причиной является отсутствие внутреннего фактора Касла, белка, требуемого для абсорбции в кишечнике витамина В₁₂; внутренний фактор выделяется железистыми клетками желудка и уменьшается из-за гастрита или удаления желудка при хирургии рака. 4. После увеличенного уровня разрушения неправильных красных телец, как при серповидно-клеточной анемии. 5. Заболевания почек, приводящие к уменьшенной секреции эритропоэтина.

Когда кровь от двух различных людей смешивают вне тела, эритроциты могут слипнуться, отделиться от плазмы и застыть в виде твердой массы в процессе, названном *агглютинацией*. Последствия агглютинации серьезны, если она происходит в теле, например во время переливания крови. Механизмы агглютинации имеют жизненно важное значение при определении патологии и в клинической медицине, и они были хорошо исследованы относительно состава крови и физиологии, генетики и других аспектов совместимости крови.

У людей разные группы крови. На основе реакций агглютинации люди классифицированы в генетически заданные группы крови. Кровь определенных групп может быть смешана без любых нежелательных последствий (агглютинации), но кровь определенных других групп не должна смешиваться. Основанием этих различий является генетически определенное иммунологическое различие между группами крови.

Клеточные механизмы агглютинации. Внешняя поверхность плазменной мембраны эритроцитов содержит несколько различных комплексных олигосахаридных гликолипидных и гликопротеиновых компонентов, названных агглютиногенами, которые обладают антигенными свойствами. Они имеют тенденцию реагировать с определенными подобными антителами белковыми молекулами, названными агглютинидами, существующими в плазме крови людей, которым случилось с такой чужой кровью столкнуться. Реакция подобна реакциям антиген-антитело, которые происходят в иммунологической системе обороны организма (развороты 147 и 148). Типы агглютиногенов уникальны для людей общего генофонда. У идентичных близнецов одинаковые наборы агглютиногенов, но у разнояйцевых близнецов могут быть различные наборы.

Если кровь человека с определенным агглютиногеном будет смешана с кровью, содержащей агглютинин против этого конкретного агглютиногена, то агглютинины свяжутся с агглютиногенами нескольких различных эритроцитов. В результате сформированная эритроцитная глыбка крови потянет за собой множество агглютинирующих телец. Агглютинация крови может привести к анемии или другому серьезному кровяному и сосудистому расстройству. Антигенные вещества, подобные агглютиногенам поверхности эритроцитов, также найдены в некоторых других тканях, но агглютинация обычно происходит только в крови вследствие присутствия сразу плазменных агглютининов и агглютиногенов эритроцитов, но также потому, что в отличие от красных телец, другая ткань имеет постоянные прикрепленные клетки.

ГРУППЫ КРОВИ НА ОСНОВЕ АВ0 И РЕЗУС-ФАКТОРА: ДВЕ САМЫЕ ИЗВЕСТНЫЕ СИСТЕМЫ

На основании различных агглютиногенов и агглютининов в крови различных людей и смешиваемости крови между ними были предложены несколько типов групп крови. Система АВ0 и резус (Rh) система – наиболее известные системы групп крови.

В системе АВ0 четыре группы крови. Согласно системе АВ0 формируются в четыре различных группы крови: А, В, АВ и 0, на основе двух агглютиногенов, А и В, а также их соответствующих агглютининов. Носители группы крови А несут агглютиноген А на эритроцитах и агглютинин В – в плазме. Были описаны подтипы А1 и А2 на основании различных количеств антигена на поверхности красных телец. Носители группы В имеют агглютиноген В и агглютинин А. У носителей группы АВ есть агглютиногены А, и В, но ни одного из соответствующих агглютининов. У носителей группы 0 есть оба агглютинина в плазме, но ни одного из двух агглютиногенов.

Агглютиногены А и В на эритроцитах – гликолипиды, тогда как в других тканях – гликопротеины. Среди белых людей группы А и В имеются

у 41% и 10% населения, в то время как 0 и АВ – у 45% и 4% соответственно.

Кровь группы А может быть смешана с А, В – с В, но не А с В. Кровь от людей с группой можно в экстренных случаях перелить пострадавшему с такой же группой крови. Точно так же люди с группой крови А могут без особого риска разделить свою кровь с другими носителями этой группы. Однако кровь с агглютиногеном А ни в коем случае не должна быть смешана с кровью типа В, так как кровь типа В содержит агглютинин А, который реагирует с агглютиногеном А, приводя к агглютинации; а это потенциально имеет летальные последствия.

Люди с группой 0 – универсальные доноры, АВ – универсальные реципиенты. Людей, имеющих 0 группу крови, называют *универсальными донорами*, потому что они не имеют агглютиногенов А и В на эритроцитах, что исключает возможность агглютинации в организме реципиента. Членов группы АВ называют *универсальными реципиентами*, поскольку они не имеют агглютининов А и В в плазме; теоретически они могут поэтому принять кровь такого же или других трех типов.

Система Резус-фактора выделяет две группы крови по наличию Rh-антигена. Другой важной системой групп крови является система Rh, которая основана на присутствии резус-фактора (Rh-антиген, Rh-агглютиноген) на поверхности эритроцитов. Людей, имеющих этот фактор, называют *резус-положительными*, или Rh(+); тех же, которые его не имеют, *резус-отрицательными*, или Rh(-). Rh(+) люди превосходят численностью Rh(-) в соотношении приблизительно 6 к 1. В отличие от системы АВ0, Rh-агглютинин, реагирующий на наличие резус-фактора, обычно не циркулирует в крови, но синтезируется в течение нескольких недель после воздействия агглютиногена (Rh-фактора). При повторном воздействии Rh(+) крови реципиент Rh(-) испытывает серьезную агглютинацию и страдает от нее (резус-конфликт).

Гемолитическая болезнь новорожденных как пример Rh несовместимости. Самые серьезные случаи агглютинации из-за Rh несовместимости наблюдаются у плодов и новорожденных. Потомки Rh(+) отца и Rh(-) матери обычно (но не всегда) будут Rh(+). Rh-фактор (антитело) эмбриона будет антигеном по отношению к крови матери. Во время родов наверняка немного детской крови будет смешано с Rh(-) материнской кровью. В течение нескольких недель в организме матери будут произведены антитела против Rh-агглютинина. Во время второй беременности Rh(+) плодом эти антитела могут попасть в эмбриональную кровь и прореагировать с эритроцитами будущего ребенка, вызывая их агглютинацию и лизис, и называется это нарушение *фетальный эритробластоз*, или *гемолитическая болезнь новорожденных*. Такие плоды и новорожденные рискуют получить серьезную анемию.

Лечение врожденной анемии новорожденных. Выраженность этого патологического состояния увеличивается с каждой последующей беременностью Rh(+) плодом. Чтобы предотвратить последствия фетального эритробластоза, кровь новорожденного может быть заменена на Rh(-) кровь, что позволит младенцу выжить в течение нескольких месяцев. К этому времени будут произведены собственные Rh(+) эритроциты младенца, а все следы материнского Rh-агглютинина исчезнут. Чтобы предотвратить саму возможность появления фетального эритробластоза, Rh(-) женщине может быть влито, после разрешения первой Rh(+) беременности, некоторое количество Rh-агглютинина, фактически будет произведена вакцинация. Со временем рассматриваемая женщина производит высокие титры антител против Rh-агглютинина (сам как антитело). Эти анти-антитела дезактивируют все материнские Rh-агглютинины, предотвращая их передачу в следующем эмбрионе.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный цвет для D.

1. Окрасьте четыре группы крови в верхней части, отметив, что плазменный белок (E) на диаграммах пробирок остается неокрашенным. Стрелки в нижней части трубок представляют приемлемые возможности трансфузии.

2. Окрасьте процесс типирования крови справа. Обратите внимание, что кластер слипания красных телец в правом верхнем углу должен быть окрашен.

3. Окрасьте образцы групп крови в процентах в поле слева. Обратите внимание, что голова человека (круг) остается неокрашенной.

АГГЛЮТИНАЦИЯ КРОВИ

ЭРИТРОЦИТ

АНТИГЕНЫ

АГГЛЮТИНОГЕН А_A

АГГЛЮТИНОГЕН В_B

ПЛАЗМА КРОВИ

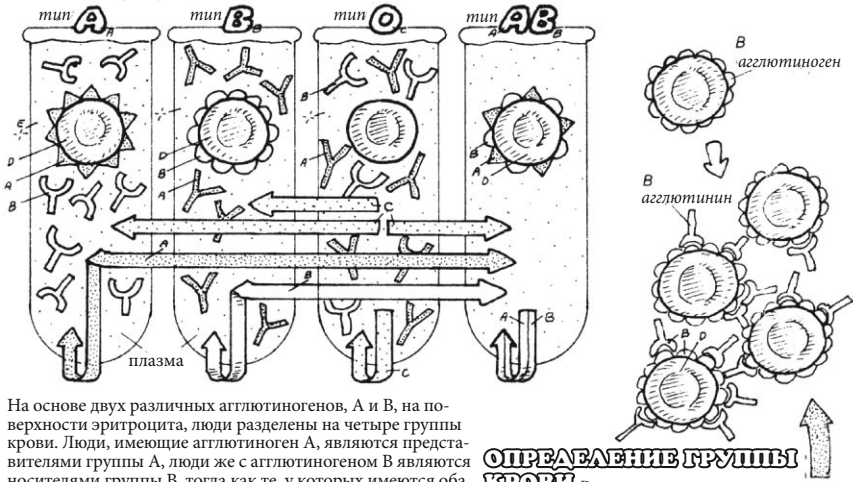
АНТИТЕЛА

АГГЛЮТИНИН А_A

АГГЛЮТИНИН В_B

Агглютинация, или слипание множества эритроцитов, вызвана реакцией между агглютиногенами (комплекс гликолипидных веществ) на поверхности эритроцита одного человека и определенным подобным антителу агглютининовым белком в плазме другого человека. Когда плазменные агглютинины одновременно реагируют с агглютиногенами на чужом эритроците, обязательно происходит слипание огромных групп эритроцитов. Агглютинация подобна спонтанным реакциям антиген-антитело, агглютиногены при этом антигены, а агглютинины – антитела.

СИСТЕМА ГРУПП КРОВИ А В В О С



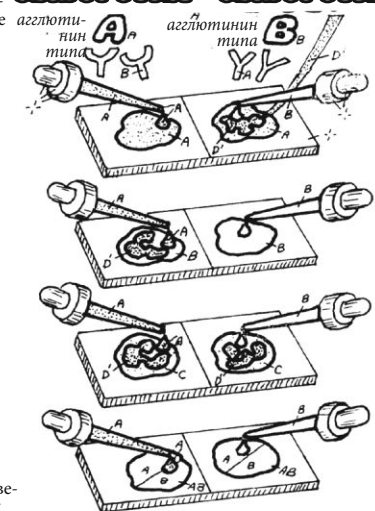
На основе двух различных агглютиногенов, А и В, на поверхности эритроцита, люди разделены на четыре группы крови. Люди, имеющие агглютиноген А, являются представителями группы А, люди же с агглютиногеном В являются носителями группы В, тогда как те, у которых имеются оба таких агглютиногена, являются носителями группы АВ. У людей 0 группы нет ни А-, ни В-агглютиногенов. У типа А плазма крови содержит агглютинин В, а в крови людей типа В есть агглютинин А. В плазме людей группы АВ нет одного агглютинина; в плазме же 0 группы есть оба агглютинина. Поэтому запомните, кровь А ни в коем случае не должна быть смешана с кровью группы В, и наоборот, иначе произойдет агглютинация и, возможно, смерть. Однако люди с кровью 0 группы могут сдать донорскую кровь, которая теоретически подойдет ко всем другим группам (они универсальные доноры), но сами могут без особого риска получить только кровь своей, 0 группы. Люди же группы АВ должны помнить, что теоретически могут получить кровь всех групп (они – универсальные реципиенты), но сами могут дать кровь только другому человеку с кровью типа АВ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУППЫ КРОВИ

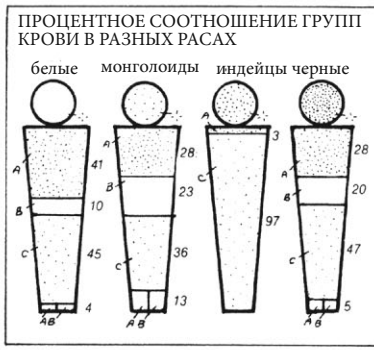
АГГЛЮТИНАЦИЯ

(САНИТАРИИ)

СЫВОРОТКА СЫВОРОТКА

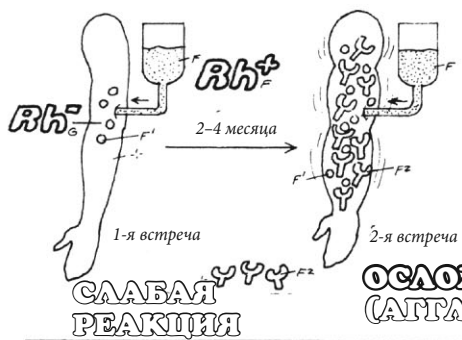


Группы крови людей могут быть определены смешением образцов их крови (каждую из этих 4 групп показывают здесь на отдельном рисунке) с каплей известной сыворотки (плазмы), содержащей или анти-, или анти- агглютинин (антитело), чтобы можно было видеть, какая комбинация вызывает агглютинацию.



Группы крови наследуются. У однояйцевых близнецов всегда одна группа крови. Пропорция каждой группы крови заметно варьирует в пределах главных человеческих рас.

РЕЗУС-СИСТЕМА ГРУПП КРОВИ



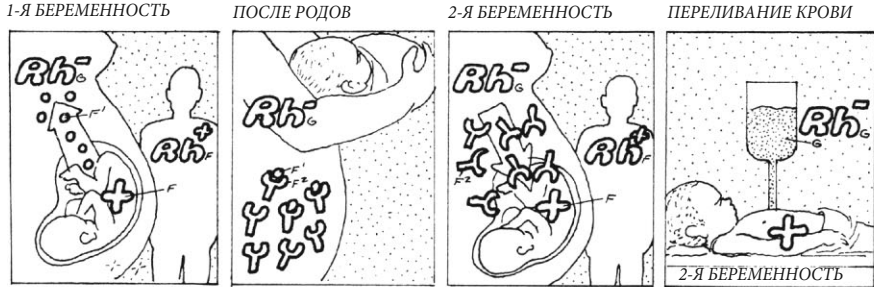
Rh+ АНТИГЕНЫ

АНТИ Rh+ АНТИТЕЛО

Эритроциты у большинства людей также содержат другой агглютиноген, резус-фактор. Кровь Rh(-), полученная человеком Rh(+), немедленно не агглютинирует. Однако организм реципиента скоро ответит, произведя анти-Rh агглютинин (Rh-антитело) против чужого белка, Rh-фактора на эритроцитах донора. После повторного переливания Rh(+) крови происходит агглютинация.

ОСЛОЖНЕНИЯ (АГГЛЮТИНАЦИЯ)

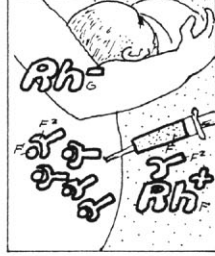
ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ



(1) У Rh(+) отца и Rh(-) матери может быть Rh(+) ребенок. Клетки плода, содержащие Rh-фактор, могут проконтактировать с материнской кровью во время беременности или при родах. (2) В течение месяцев организм матери производит анти-Rh антитела (Rh агглютинины). (3) При следующей беременности эти антитела могут войти в эмбриональную кровь, вызвав агглютинацию (фетальный эритроцитоз; гемолитическую болезнь новорожденного). (4) Кровь новоро-

жденного должна быть заменена Rh(-) кровью, чтобы устранить материнский анти-Rh. Когда собственная кровь младенца Rh(+) будет произведена снова, никакого материнского анти-Rh уже не будет присутствовать, и агглютинация не произойдет. (5) Один профилактический подход предполагает ввести матери однажды анти-Rh агглютинин. Она произведет антитела, которые дезактивируют весь анти-Rh агглютинин, устраняя любые будущие проблемы.

ИЗБЕЖАТЬ ПРОБЛЕМ НА СТАДИИ 2



Чтобы предотвратить кровопотерю из-за повреждения тканей, кровеносные сосуды сжимаются, и формируются барьеры (*пробка из кровяных пластинок и тромб*), чтобы запечатать место раны. Эти события составляют *гемостаз*.

Высвобождение серотонина из тромбоцитов вызывает сужение поврежденных сосудов. Повреждение тканей часто разъединяет соединительную ткань сосудистой стенки, обнажая *волокна коллагена*. Хрупкие *тромбоциты*, взаимодействующие с этими шероховатыми поверхностями, задерживаются и разрываются, высвобождая *серотонин*, мощный местный *сосудосуживающий агент*, который немедленно стимулирует сокращение гладкомышечных клеток в стенках травмированных мелких артерий и даже наименьших из артерий. Это сжатие эффективно, но временно уменьшает или блокирует кровоток в этих судах.

ФОРМИРОВАНИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ (ТРОМБОЦИТАРНОЙ) ПРОБКИ

Тромбоциты образуют гемостатическую пробку, временно перекрывая поврежденный участок. После сужения сосудов на большее время, чем может быть необходимо организму, принимается долговременная мера, состоящая в формировании *гемостатической пробки (остановка кровотечения благодаря тромбоцитам)*. Чтобы сформировать этот барьер, множество тромбоцитов связываются друг с другом и с местом повреждения, создавая свободную и лишь временную пробку, предотвращающую утечку крови.

Тромбоксан A_2 высвобождается из поврежденных тромбоцитов, вызывая их агрегацию. Тромбоксан A_2 является *эйкозаноидом* (родственником простагландинов) и заставляет соседние кровяные пластинки соединяться и придерживаться уже связанных с травмированной стенкой, формируя сгусток, который быстро растет благодаря длительному скоплению тромбоцитов и, наконец, формирует временную кровостанавливающую пробку (тромб), препятствующую кровопотере. Чтобы гарантировать, что рост тромбоцитарного тромба будет ограничен областью повреждения, эндотелиальные клетки, смежные с областью раны, высвобождают другой простагландиновый эйкозаноид, он называется простациклин (PGI₂), который строго запрещает скопление тромбоцитов.

КАК МЕХАНИЧЕСКИ И БИОХИМИЧЕСКИ ФОРМИРУЮТСЯ КРОВЯНЫЕ СГУСТКИ

Фибриновые волокна опутывают тромбоцитарную пробку сетью, куда попадают эритроциты, и так возникает кровяной сгусток. Быстрое формирование и переходное состояние тромбоцитарной пробки затем укрепляется образованием ячеистой структуры волокнистого белка, названного *фибрином*, который формирует сеть на пробке из тромбоцитов. Эта сетка улавливает эритроциты, формируя довольно твердый и прочный барьер. Первоначально свободная, фибриновая сетка постепенно напрягается, формируя *истинный тромб* и запечатывая рану, пока регенерирующие ткани не восстановят стенку сосуда.

Фибрин образуется из фибриногена в присутствии тромбина. Печень производит крупный белок, называемый *фибриногеном* (профибрином), циркулирующий в крови. Повреждение стенки сосуда активирует фермент протеазы крови, названный *тромбином*, который гидролизует фибриноген в *фибрин*, белок меньшей волокнистости. Тромбин обычно циркулирует в крови в своей неактивной форме, в виде *протромбина*.

Тромбин активируется фактором X через внутренние и внешние пути. Активация протромбина является ключевым шагом в механизме свертывания крови и требует присутствия ионов кальция и белкового фактора, названного *фактором X* (десять). Активация фактора X может произойти любым из двух путей: *внутренний* (в крови) путь включает активацию фактора XII, которая происходит из связанных с кровью источников; *внешний* (в ткани) путь включает производство травмированной тканью (эндотелиальными клетками) другого фермента, названного *тромбопластином* (фактор III). Тромбопластин может непосредственно активировать фактор X, но фактор XII должен активировать несколько других факторов, которые, в свою очередь, активируют фактор X. Активированный фибрин

первоначально свободен; в присутствии другого фактора крови (фактор XIII) он становится твердым, делая сгусток весьма жестким.

Антитромбин и гепарин предотвращают образование тромбов в отсутствии кровотечений. Тромбы создают главную опасность, если формируются в здоровых кровеносных сосудах, поскольку они блокируют кровоток в мелких сосудах и ответственны за серьезные проблемы со здоровьем, такие как сердечные приступы и инсульты. Чтобы предотвратить ненужное формирование тромбов, циркулирующие противосвертывающие факторы, такие как *антитромбин-III* и *гепарин*, запрещают активацию тромбина и, таким образом, формирование кровяного сгустка. Гепарин, белок клеток эндотелиальной поверхности, действует как кофактор для активации антитромбина-III.

Аспирин в низких дозах обладает противосвертывающим действием. Ингибируя фермент циклооксигеназу, который образует тромбоксан 2, аспирин уменьшает скопление кровяных пластинок, которое предшествует формированию тромба (см. выше). Использование аспирина стало основным фактором в сокращении частоты инсультов и сердечных приступов у больных с ишемической болезнью сердца.

УМЕНЬШЕНИЕ РАЗМЕРОВ ТРОМБА И ПОЛНОЕ РАСТВОРЕНИЕ

Уменьшение тромба в размерах сокращает гемостаз и в конце концов позволяет сосудистой стенке восстановиться. Как только тромб формируется, он начинает сокращаться – происходит *ретракция*. Сокращение является активным процессом, требующим АТФ и сокращения *актиновых* нитей в *псевдоподиях* тромбоцитов. Сокращения псевдоподий вызывают вытеснение плазмы, заключенной в сгусток. Поскольку края сгустка присоединены к краям травмированной ткани, тромботическое сокращение, как полагают, приближает края раны друг к другу, улучшая гемостаз и облегчая закрытие раны с последующей регенерацией.

Плазмин переваривает тромбин и позволяет сгустку рассосаться. Как только травмированная стенка сосуда зажила, сгусток распадается и удаляется. Плазмин (фибринолитин) переваривает чистый фибрин, приводя к распаду сгустка. Плазмин создается белком-предшественником, называемым профибринолизин. Активация профибринолизина вызвана белком, называемым *тканевым активатором плазминогена* (тПА), произведенным эндотелиальными клетками кровеносных сосудов и включенным в тромб.

Клиническое использование тромболитиков. Коль скоро тромбы являются причиной сердечных приступов и инсультов, их разрушение (лизис) представляет главный клинический интерес. Активаторы профибринолизина, такие как тПА, немедленно вводятся после начала сердечного приступа или инсульта, чтобы растворить тромбы в коронарных и мозговых сосудах. Улучшенное кровообращение уменьшает непоправимый урон сердечной и мозговой ткани.

АНОМАЛЬНОЕ СВЕРТЫВАНИЕ

Гемофилия вызвана недостатком свертывающих факторов в крови. Несколько болезней и пищевых дефицитов меняют нормальное свертывание крови. *Гемофилия* (геморрагический диатез) представляет собой группу наследственных болезней, характеризующихся несовершенным гемостазом и продолжающейся потерей крови от малейшей раны. Это вызвано отсутствием одного из факторов свертывания крови. Дефицит фактора VIII наблюдается при *типе A*, наиболее распространенной форме гемофилии (75%), которая затрагивает мужчин (например, потомков по мужской линии королевы Виктории, владительницы Англии). Превентивная терапия таких пациентов состоит в инъекции отсутствующих белков свертывания.

Уменьшенное число кровяных пластинок и авитаминоз K также уменьшают свертывание. Уменьшенное производство тромбоцитов костным мозгом (*тромбоцитопения*), вызванное повреждением радиацией, болезнью или токсичным воздействием на костный мозг каких-то лекарств, является другой причиной несовершенного свертывания. Третьей причиной является диетический дефицит *витамина K*, необходимого для синтеза *протромбина* в печени.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для A и темные цвета – для I и L.

1. Полностью окрасьте иллюстрации 1–5, изображающие формирование тромба. Не окрашивайте материал, включающий два пути (под иллюстрациями 3 и 4), пока вы не закончили иллюстрации 5. Обратите внимание, что

на рисунках 1 и 2 кровь (A) окрашивается в виде сплошной полосы, тогда как на 3–5 – окрашиваются только красные тельца (A1) и тромбоциты (E).
2. Окрасьте диаграмму двух путей, ведущих к растворению тромба (до рисунка 5).

ФОРМИРОВАНИЕ ТРОМБА

1. ПОВРЕЖДЕНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

При травме кровеносного сосуда (например – порезе) следует серия реакций, приводящих к образованию сгустка крови (тромба), который закрывает раневое отверстие и предотвращает потерю крови (гемостаз).

2. ВАЗОКОНСТРИКЦИЯ

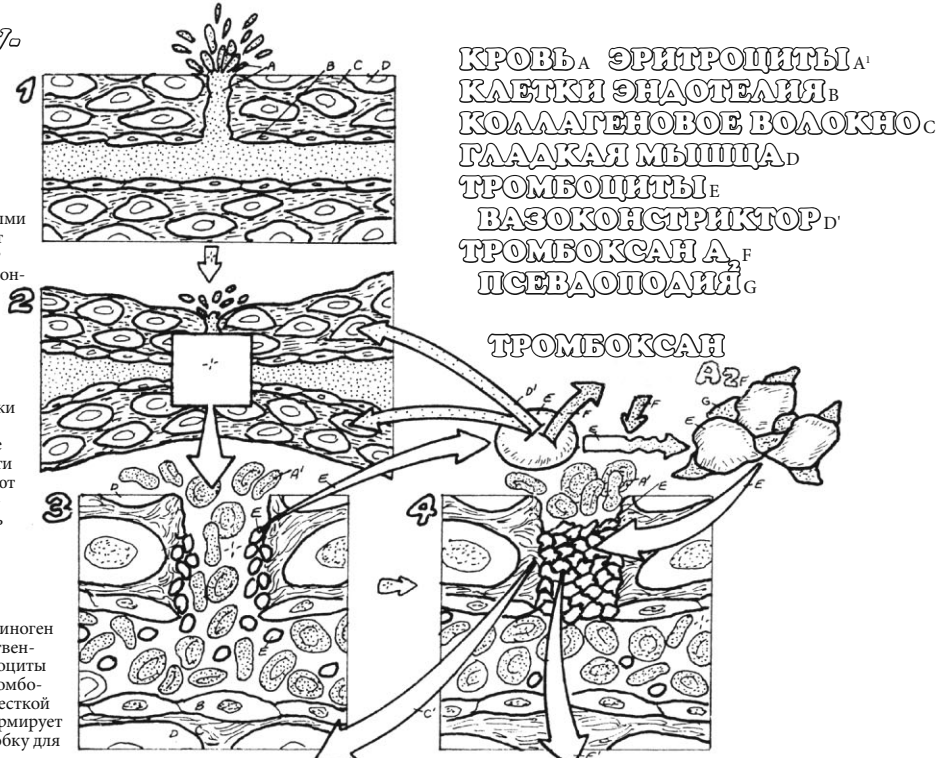
Адгезия и взаимодействие тромбоцитов с коллагеновыми волокнами в стенке травмированного сосуда вызывает выброс тромбоцитами серотонина, который вызывает сильное сокращение мышечных стенок сосудов (вазоконстрикцию) и снижение интенсивности кровотока.

3-4. ФОРМИРОВАНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОЙ ПРОБКИ

Контакт тромбоцитов с коллагеном поврежденной стенки сосуда также высвобождает тромбоксан A_2 , который индуцирует дальнейшую агрегацию тромбоцитов в зоне повреждения и стимулирует образование на поверхности тромбоцитов структур типа псевдоподий. Они позволяют агрегатам тромбоцитов скрепляться, что приводит к образованию временного тромба, призванного остановить потерю крови.

5. ФОРМИРОВАНИЕ ТРОМБА

Для укрепления первичного тромба белок крови фибриноген преобразуется в фибрин; фибрин образует пространственную сеть вокруг агрегированных тромбоцитов. Эритроциты также проявляют сродство к фибрину. Связывание тромбоцитов и эритроцитов, иммобилизованных в составе жесткой пространственной структуры из чистого фибрина, формирует красный тромб, более прочный и долговременную пробку для остановки потери крови.



ВНЕШНИЙ ПУТЬ (ИЗ ТКАНИ) C'
 ВНУТРЕННИЙ ПУТЬ (ИЗ КРОВИ) E'



Преобразование растворимого белка крови фибриногена в нерастворимую форму фибрина обеспечивает фермент тромбин. Тромбин образуется из белка-предшественника протромбина под действием активированной формы фактора X. Активация фактора X достигается в результате серии последовательных реакций, сопровождающихся образованием нескольких факторов как следствие двух путей: внешнего (из пораженных

тканей) и внутреннего (из крови). Пораженные ткани высвобождают тромбопластин, другие же факторы, особенно ионы кальция, поступают из крови. В процессе восстановления тканей тромб уменьшается в результате элиминирования структур типа псевдоподий. Чтобы растворить тромб, фермент плазмин лизирует (разрушает) нити фибрина; плазмин образуется из неактивного предшественника плазминогена.



ЧТО ПРЕПЯТСТВУЕТ СВЕРТЫВАНИЮ

ГЕМОФИЛИЯ

Гемофилия – наследственное заболевание, при котором отсутствуют один или несколько факторов свертывания крови, в результате чего кровь сворачивается медленно.

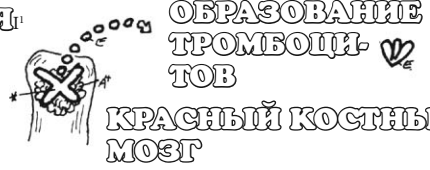


ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ



ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

При такой болезни, как тромбоцитопения, нарушен процесс образования тромбоцитов в красном костном мозгу. Дефицит тромбоцитов и предотвращает тромбообразование.



ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА K

Одним из факторов, необходимых для нормального свертывания крови, является витамин K, поступающий в организм с пищей или доступный в качестве продукта жизнедеятельности кишечных бактерий. Он обеспечивает синтез протромбина в печени.



ОБЩИЕ ФУНКЦИИ И ТИПЫ ЛЕЙКОЦИТОВ

Обе формы лейкоцитов (гранулоциты и агранулоциты) обеспечивают защиту организма от инфекции. Лейкоциты (белые клетки крови) классифицируются согласно морфологическим признакам либо как *гранулоциты*, т.е. клетки с цитоплазматическими гранулами (*нейтрофилы*, *эозинофилы* и *базофилы*) и агранулоциты, т.е. клетки без гранул в цитоплазме (моноциты, макрофаги и лимфоциты). Гранулоцитов больше, чем агранулоцитов. Среди гранулоцитов наиболее распространены нейтрофилы, а среди агранулоцитов – лимфоцитов больше, чем клеток других видов. Не зависимо от различий в морфологии, все лейкоциты объединены общей функциональной задачей, так как помогают организму защищать себя от чужеродных клеток и инфекций, хотя каждый тип клеток при этом выполняет свои определенные функции (см. ниже и развороты 147; 148).

Лейкоциты образуются в основном в костном мозге. Гранулоциты и агранулоциты образуются в костном мозге в результате пролиферации и дифференцировки *стволовых клеток*. После поступления в кровотоки лейкоциты принимают участие во врожденных и неспецифических защитных реакциях в ответ на вторжение инфекционных агентов, а также в ответ на повреждение тканей и воспаления.

Большинство лимфоцитов происходят из лимфоидных органов.

Менее многочисленные лимфоциты происходят из другой линии *стволовых клеток*, находящихся либо в костном мозге, либо отделах лимфатической системы. В процессе образования незрелые лимфоциты временно мигрируют в определенные лимфоидные органы, *лимфатические узлы*, *тимус*, где они дифференцируются и созревают, превращаясь в специализированные клетки, призванные выполнять свою главную роль: защиту организма от вторжения микроорганизмов, принимая участие в приобретенной иммунной реакции.

По функциональным признакам лейкоциты делят на две обширные категории: (1) те, которые обеспечивают *неспецифическую врожденную защитную реакцию* на инфекцию и *воспаление*, вызванную повреждением тканей; и (2) те, которые принимают участие в *приобретенном иммунном ответе*. Лимфоциты участвуют в основном во втором типе активности, в то время как другие белые клетки крови обеспечивают первый тип реакций.

ЕСТЕСТВЕННЫЕ (НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ) РЕАКЦИИ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ И ИНФЕКЦИИ

Существует три уровня ответа на повреждение тканей. Гранулоциты и фагоцитирующие агранулоциты обеспечивают первичную фазу и три последовательных уровня защиты от микробной инфекции в поврежденной области. На каждом этапе отмечается активное участие лейкоцитов определенного типа.

Высвобождение гепарина и гистамина базофилами и тучными клетками в тканях знаменует начало первичной реакции на повреждение. При повреждении защитных покровов тела из эпителиальной ткани *микробы* (напр., бактерии) проникают в организм, высвобождают токсины и вызывают локальную инфекцию. Данное обстоятельство стимулирует *тучные клетки*, которые напоминают базофилы, но закреплены в межклеточном пространстве тканей, они высвобождают гранулы, содержащие *гепарин* и *гистамин* в окружающей среде. *Базофилы*, находящиеся поблизости, делают то же самое в крови. Гепарин предотвращает *коагуляцию крови*, гистамин вызывает *расширение сосудов* и увеличивает их *проницаемость для кровяных белков и клеток крови*. Белки крови и жидкость, попадая к месту повреждения, вызывают *отек (водянку)*. С течением времени отечная жидкость загустевает, захватывая микробы и предотвращая их дальнейшее распространение в организме.

Макрофаги в тканях обеспечивают первый уровень защиты, фагоцитируя микробов. На этой стадии *макрофаги*, располагающиеся в тканях, в том

числе в легких и коже, уничтожают микробы путем фагоцитоза. Поэтому макрофаги иногда именуют *первой линией обороны*. Фагоцитоз представляет собой поглощение микробов в результате образования *ложноножек*, захватывающих микроб и перемещающих его в ходе *эндоцитоза* в клетку внутри *фагоцитной вакуоли*. Далее *фагоцитозная вакуоль* перемещается в *лизосому фагоцита*, где микроб переваривается *лизосомальными ферментами*.

Миграция нейтрофилов к поврежденному участку формирует *второй уровень защиты*. Если через несколько часов после повреждения инфекция продолжается, в крови в несколько раз повышается содержание нейтрофилов, особенно вблизи поврежденного участка. Нейтрофилы протискиваются между *эндотелиальными клетками капилляров*, формируя *филлоподии*, которые обеспечивают клеткам перемещение (*диapedез*). Оказавшись в пораженной области, нейтрофилы начинают фагоцитировать микробные клетки и чужеродный материал точно так же, как и макрофаги тканей. Таким образом нейтрофилы обеспечивают *вторую линию обороны*.

Моноциты обеспечивают *третью линию обороны*. Если макрофаги тканей и нейтрофилы не справляются с инфекцией, к пораженному участку прибывают *агранулярные моноциты*, перемещающиеся точно так же, как нейтрофилы. Изначально моноциты имеют небольшой размер и не способны к фагоцитозу, однако в течение часа после момента выхода из кровотока они увеличиваются и принимают форму, напоминающую макрофаги в тканях. С этого момента моноциты начинают фагоцитировать микробов и мертвых нейтрофилов. Кстати, моноциты могут замещать собой макрофаги в тканях, поскольку последние сами погибают вместе с поглощенными микробами. Моноциты представляют *третью линию обороны* и, как правило, этих *трех уровней защиты* достаточно для уничтожения источника инфекции.

Высвобождение цитокинов и хемокинов стимулирует пролиферацию и миграцию лейкоцитов. Увеличение числа (пролиферация) и миграция (*хемотаксис*) фагоцитирующих лейкоцитов к поврежденному участку контролируется гуморальными факторами, прежде всего *цитокинами* и *хемокинами*, секретируемыми поврежденной тканью и некоторыми лейкоцитами. Фагоциты определяют направление движения к поврежденному участку ткани с помощью *хемотаксиса* или подобного способа. Хемокины представляют специализированный класс цитокинов. Интерлейкин 3 (ИЛ3) стимулирует миграцию и хемотаксис эозинофилов, в то время как *интерлейкин 8 (ИЛ8)* индуцирует ответ нейтрофилов. Другие гуморальные факторы повышают проницаемость сосудов в костном мозге, что способствует появлению новых нейтрофилов и моноцитов в кровотоке. Молекулы адгезии, располагающиеся на внешней поверхности клеток, определяют взаимодействие лейкоцитов с клетками ткани поврежденного участка и инфицирующими агентами.

Фибробласты пролиферируют, заполняя поврежденный участок, и начинают восстановление после повреждения. Заключительная фаза естественной защиты направлена на устранение повреждения. *Фибробласты* соединительной ткани пролиферируют, заполняя поврежденный участок, для того чтобы начать восстановление. Формируется *гнойник*, содержащий жидкость с мертвыми клетками и микробами, который либо вскрывается, либо постепенно зачищается макрофагами.

Воспалительная реакция и приобретенный иммунный ответ активируются в ответ на продолжающуюся некоторое время инфекцию. В случае недостаточной эффективности первичных неспецифических реакций организма на повреждение и инфекцию поступающие в кровотоки токсины активируют другие защитные реакции, такие как воспалительная, а также более специфическую реакцию с участием лимфоцитов, которые обеспечивают приобретенный иммунный ответ (см. развороты 147; 148).

ЗАДАНИЯ: Используйте красный цвет для А, фиолетовый для J, светлые цвета для структур С-Н, темные цвета для I, K и N.

1. Раскрасьте разные типы белых клеток крови вверху страницы, начиная с их происхождения в красном костном мозгу (А).
2. Раскрасьте схемы неспецифического ответа организма на микробную инфекцию согласно пронумерованным названиям. При раскрашивании второго и третьего рисунка наносите цвет фона и более крупные струк-

туры перед тем, как раскрашивать мелкие элементы, такие как белки (К) или микробы (1). При раскрашивании рисунка 3 прорисуйте маленькие молекулы гистамина и тучные клетки (Е¹). При раскрашивании рисунка 6 оставьте нетронутыми стрелки, символизирующие поступление жидкости в ткани.

3. Раскрасьте схему интенсификации фагоцитоза и действия макрофагов (на рисунке ниже).

ЛЕЙКОЦИТЫ

Лейкоциты (Л, белые клетки крови) защищают организм от инфекций бактерий и вирусов. Большинство лейкоцитов образуются в костном мозгу из недифференцированных стволовых клеток. Лимфоциты пролиферируют в лимфоидных органах, в первую очередь в тимусе, селезенке и лимфатических узлах.

ГРАНУЛОЦИТЫ:
НЕЙТРОФИЛЫ $60-70\%$
ЭОЗИНОФИЛЫ $2-4\%$
БАЗОФИЛЫ $0,5-1\%$
ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ

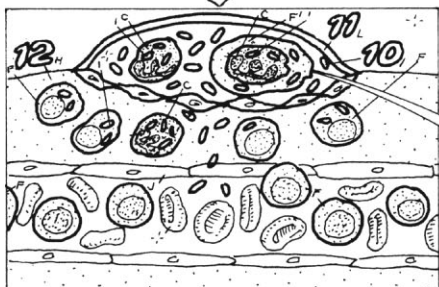
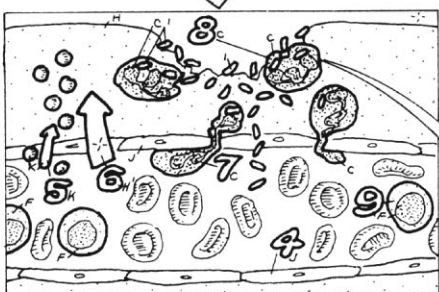
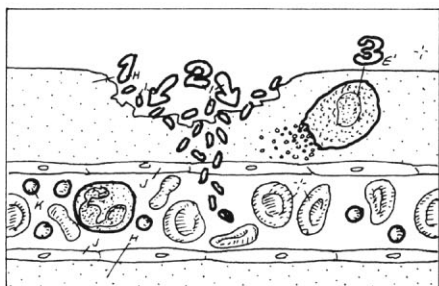
Гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы) имеют полиморфные ядра, а их цитоплазма содержит гранулы. Гранулоциты и моноциты принимают участие в естественном неспецифическом защитном ответе против микробного вторжения (воспаление и фагоцитоз). Нейтрофилы, составляющие основную массу гранулоцитов и фагоцитов, способны к диапедезу. Эти клетки распознают бактерии, прикрепляются к ним, увеличиваясь в размере, генерируют ложноножки, с помощью которых захватывают микробы и переваривают их. С момента инфекции число нейтрофилов в крови резко увеличивается. Эозинофилы составляют от 2 до 4% лейкоцитов, они проявляют слабую фагоцитарную активность, но демонстрируют активный хемотаксис, особенно к местам повреждения тканей или инфекций. Они способны к утилизации сложных продуктов реакций типа антиген-антитело. Базофилы составляют самую маленькую группу лейкоцитов. Они способны секретировать в кровоток гистамин, обладающий вазодилаторной функцией, и антикоагулянт гепарин, а также, возможно, серотонин и брадикинин, которые являются вазоконстрикторами. Тучные клетки напоминают базофилы, но присутствуют только в тканях. Они способны продуцировать гистамин и гепарин, высвобождая эти факторы в межклеточное пространство.



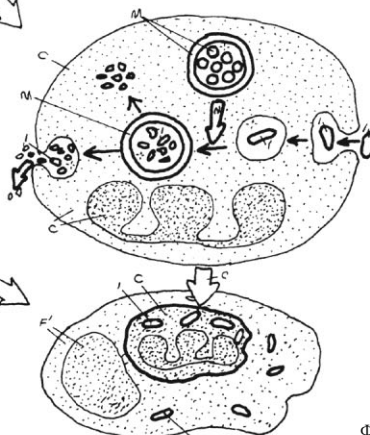
АГРАНУЛОЦИТЫ
МОНОЦИТЫ $3-8\%$
ТКАНЕВЫЕ
МАКРОФАГИ
ЛИМФОЦИТЫ $20-25\%$
В-ЛИМФОЦИТЫ АНТИТЕЛА
Т-ЛИМФОЦИТЫ

Моноциты имеют одно ядро и немногочисленные гранулы в цитоплазме. Они проникают в ткани вокруг места повреждения и превращаются в макрофаги, которые фагоцитируют бактерии и клеточные остатки. Возможно, моноциты являются предшественниками всех макрофагов в тканях организма, включая печень и легкие. Лимфоциты участвуют в реакциях приобретенного иммунитета и бывают двух типов. Т-клетки задействованы в реакции гуморального иммунитета. Они деактивируют бактерии и вирусы, продуцируя специфические антитела. Если быть точным, антитела секретируют зрелые формы Т-клеток. Т-клетки атакуют чужеродные клетки и материалы в рамках клеточно-опосредованного иммунитета. Т-клетки производятся тимусом и включают группы киллеров (их еще называют цитотоксическими клетками), проявляющих цитотоксическую активность, хелперов (т.е. помощников) и супрессоров (т.е. подавителей).

ЕСТЕСТВЕННАЯ ЗАЩИТА / НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ВОСПАЛЕНИЕ И ФАГОЦИТОЗ



1. ПОВРЕЖДЕНИЕ ТКАНЕЙ_Н
2. МИКРОБЫ ПОПАДАЮТ В ОРГАНИЗМ_И
3. ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ВЫСВОБОЖДАЮТ_Е ГИСТАМИН
4. ВАЗОДИЛАТАЦИЯ_И
5. ПРОНИЦАЕМОСТЬ ДЛЯ БЕЛКОВ_К ↑
6. ОТЕК ТКАНЕЙ_Н
7. ДИАПЕДЕЗ НЕЙТРОФИЛОВ_С
8. ФАГОЦИТОЗ МИКРОБОВ_И
9. МИГРАЦИЯ МОНОЦИТОВ_Ф
10. ГИБЕЛЬ МИКРОБОВ_И
11. ФОРМИРУЕТСЯ ГНОЙНИЧОК_К
12. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ТКАНЕЙ_Н



В результате инфекции (1) клетки бактерий проникают в ткани (2); тучные клетки в области поражения высвобождают гистамин (3), вызывающий расширение сосудов (4) и повышающий их проницаемость. Белки плазмы крови и жидкость притекают в пораженную область (5), вызывая локальный отек (6). Тромб, образуемый фибрином, включает в себя бактерии и часть жидкости. На этой стадии макрофаги (1 линия обороны организма), постоянно находящиеся в тканях, начинают фагоцитировать бактерии. Далее нейтрофилы из кровотока мигрируют (7) в область поражения, где интенсифицируют процесс фагоцитоза (8) (2 линия обороны). В случае более серьезного поражения моноциты из кровотока также мигрируют к месту поражения (9), трансформируясь в макрофаги и помогая нейтрофилам уничтожать микробов (10) (3 линия обороны). Гнойник, содержащий мертвые клетки и их остатки (11), либо вскрывается, либо постепенно зачищается в ходе процесса восстановления тканей (12) эпителиальными клетками и фибробластами.

ФАГОЦИТОЗ_С ЛИЗОСОМА_М

Фагоциты захватывают собой бактерий и переваривают их внутри своих лизосом

Два типа приобретенного иммунитета. Лимфоциты принимают участие в специфическом иммунном ответе, который развивается последовательно и в каждом случае направлен против конкретных инородных структур – антигенов (*приобретенный иммунитет*). Существует два типа иммунных реакций приобретенного иммунитета: *гуморальный* – или антиген-антитело-опосредованные реакции, обеспечиваемые В-лимфоцитами, и *клеточный*, обеспечиваемые Т-лимфоцитами (разворот 148).

АКТИВНЫЙ ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Антигены – чужеродные белки (например, токсины) в цитоплазме или на поверхности инфекционных агентов. Наличие антигенов распознается специализированными рецепторными молекулами на поверхности В-лимфоцитов в лимфатических узлах. Ранние предшественники В-клеток локализованы в костном мозге, но мигрируют в лимфатические узлы, где созревают и специализируются (маркировка их основана на том, что их впервые обнаружили в фабрициевой сумке – специализированном лимфоидном органе птиц). Многочисленные В-клетки приспособлены к тому, чтобы настроиться на распознавание разнообразных антигенов, однако каждая В-клетка специализирована по отношению к одному виду антигенной структуры. В-клетки генетически предрасположены к экспрессии рецепторных молекул, которые узнают конкретную антигенную структуру. Эти поверхностные рецепторы представлены специализированным типом антитело-подобных молекул (см. ниже).

Клоны плазматических клеток синтезируют антитела. В результате детекции антигена активируются определенные предрасположенные к данной структуре В-клетки. Они трансформируются в крупные секреторные *плазматические клетки*, которые пролиферируют и порождают клон – популяцию клеток, синтезирующих, секретирующих и выделяющих в плазму крови и межклеточное пространство специализированные белки, называемые *антителами*, поскольку они способны распознавать, взаимодействовать, связывать и уничтожать антигенную структуру, в том числе инфекционной природы. Формирование и пролиферация плазматических клеток регулируется *цитокинами* – факторами, секретируемыми Т-хелперами (разворот 148). Нароботка антител против конкретного антигена представляет собой форму *активного иммунитета* и требует промежутка времени от нескольких дней до нескольких недель.

Классы антител. Все разновидности антител, продуцируемых против многих различных антигенов, являются белковыми молекулами (*иммуноглобулинами, Ig*). IgG (*γ-глобулины*) и IgM – наиболее многочисленные типы антител, направленные, в том числе, против инфекции бактерий и вирусов. Иммуноглобулин D-типа (IgD) располагается на поверхности В-клеток и участвует в распознавании антигенных структур, а иммуноглобулин E (IgE) участвует в развитии аллергической реакции. Иммуноглобулин A (IgA) – это *секреторный тип антител*, выделяемых определенным типом циркулирующих в кровотоке плазматических клеток. Эти антитела поступают в составе секрета в кишечный тракт, поверхность дыхательных путей и материнское молоко.

Молекула антитела состоит из *варибельной и константной частей*. Молекула антитела имеет Y-образную форму и состоит из *тяжелой цепи* и *двух легких цепей*. Тяжелая цепь представляет собой неизменную (*константную*) часть молекулы, общую для молекул всех типов антител. Легкие цепи расположены на плечах *константной* части молекулы и содержат переменную (*варибельную*) область, которая обеспечивает антиген-специфичность молекулы в целом. Таким образом, на каждом плече молекулы антитела находится по одному участку, имеющему сродство с антигеном. Феноменальное разнообразие антител в плане специфичности определяется в первую очередь вариацией последовательности аминокислотных остатков в составе варибельных участков молекулы.

Антитела, специфичные к определенным антигенам, *деактивируют микробы и их токсины*. По мере поступления антигенов в кровь или тканевую жидкость (межклеточное пространство) антитела связывают структуры антигенов, к которым они специфичны, дабы обеспечить процесс деактивации и уничтожения чужеродных молекул. Деактивация осуществляется нейтрализующими антителами в результате непосредственного связывания молекул токсинов с последующей *преципитацией* (агглютинацией) комплексов молекул или путем маскировки и блокирования активного сайта токсина молекулой антитела. В том случае, когда токсин представлен изолирован-

ной молекулярной структурой, свободно циркулирующей в организме, комплексы антиген-антитело образуют своеобразный комок, поглощаемый в дальнейшем фагоцитами. При взаимодействии антител с поверхностными антигенами они выступают в роли молекулярных маячков, стимулируя фагоцитирующие клетки к поглощению и разрушению микробного агента.

Система комплемента помогает антителам разрушать микробы. Антитела способны выполнять свою функцию *косвенно*, активируя *систему комплемента*, которую представляют группа ферментов, образующих каскад последовательных реакций. Комплекс, получающийся в результате взаимодействия антитела с антигеном, способен активировать этот каскад, так, что в результате миллионы молекул ферментов разрушают (*лизуют*) поверхность микроба, на которой расположен антиген. Этот процесс происходит комплементарно с агглютинацией в рамках защитных реакций.

Клетки памяти обучены распознавать антигены и синтезировать антитела в случае повторения данной инфекции. После того как антигены уничтожены, титр антител снижается. В случае повторного экспонирования того же антигена производится значительное число специализированных антител. Данный усиливающий ответ обеспечивают специальные плазматические *клетки памяти*. В-клетки генерируют клетки памяти, начиная с первого момента встречи с новым антигеном. Клетки памяти "учатся" производить специфичные антитела, но остаются спящими в функциональном плане до момента повторной встречи с конкретной структурой антигена, после которой активируются, пролиферируют, генерируют клоны клеток, которые способны производить большие объемы специфичных антител. Данное свойство иммунной системы является базисом *долговременного иммунитета* к инфекциям.

ПАССИВНЫЙ ИММУНИТЕТ, ВАКЦИНАЦИЯ И АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

Пассивный иммунитет подразумевает перенос антител через *плацентарный барьер и молоко матери*. Эмбрион и плод на ранних стадиях развития лишены собственных антител, поскольку существуют в защищенном пространстве. Некоторые материнские антитела (IgG) способны пересекать плацентарный барьер. Материнские антитела (IgA) доступны младенцу после рождения, поступая к нему с молоком матери. Слизистая оболочка кишечника тракта новорожденных способна поглощать целую молекулу антитела в интактном состоянии. Данная особенность проявляется на протяжении нескольких первых недель жизни новорожденного, поэтому считается – грудное вскармливание крайне желательно, хотя бы в течение непродолжительного времени. Молозиво (первое молоко) особенно богато молекулами антител (разворот 159).

Вакцинация включает искусственную активацию клеток памяти. Клетки памяти принимают участие в иммунизации путем *вакцинации*, при которой организм целенаправленно приучают к небольшому количеству антигена (мертвый или трансформированный инфекционный агент, например, мертвый вирус оспы), с целью активировать иммунную систему и получить клетки памяти, специфичные к данному антигену. В случае повторного контакта с антигеном в будущем, например, в ходе реальной эпидемии, достаточное число высокоспецифичных антител будет доступно в течение короткого промежутка времени, что эффективно предотвращает инфекционное заражение.

Терапевтическое использование антител. Моноклональные антитела, производимые в лабораторных условиях культивируемыми В-клетками, можно использовать для пациентов в случае определенных заболеваний. Результаты при этом позитивные, но, правда, краткосрочные. Вопрос использования антител для борьбы против опухолей и особенно рака находится в данный момент на стадии изучения.

Аутоантитела являются причиной аутоиммунных заболеваний. Случается, что в организме начинают появляться антитела к собственным нормальным структурам и белкам клеток. Кроме того, антитела, направленные против патогенного источника, иногда способны взаимодействовать с собственными *антигенами организма* (перекрестный ответ), если последние структурно подобны исходному антигену, запустившему иммунный ответ. Действие *аутоиммунных антител* вызывает поражение и смерть атакованных ими клеток организма, что характерно для множества аутоиммунных заболеваний, таких как базедова болезнь (гипертиреоз), диабет I типа, ревматоидный артрит и рассеянный склероз.

ЗАДАНИЯ: Используйте те же цвета, что и на предыдущей странице, для антигена (A) и кровообращения (F).

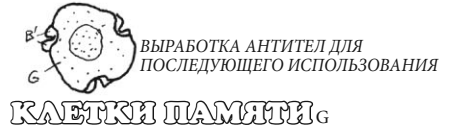
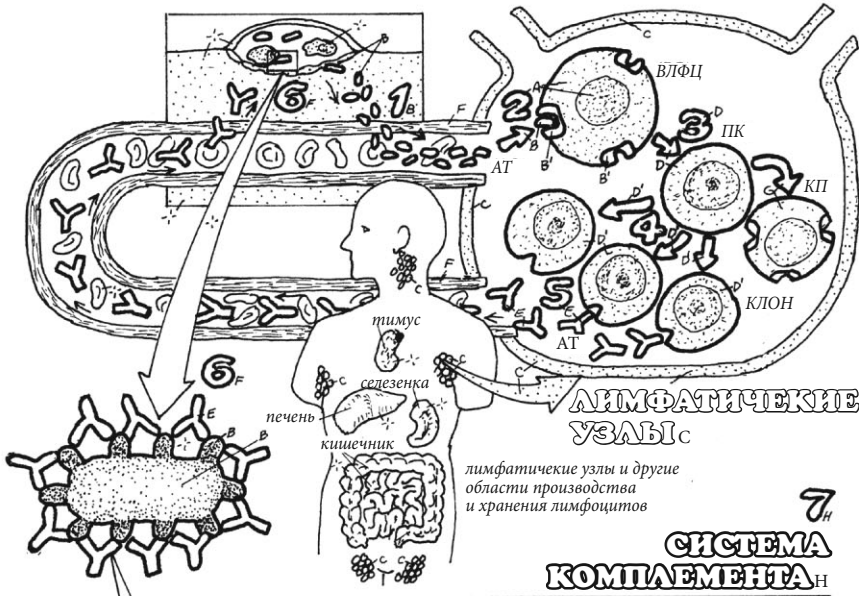
1. Следуйте пронумерованным карточкам, начиная с верхней левой.
2. Раскрасьте лимфатические узлы в организме.

3. Дополните антитела и систему комплемента.

4. Раскрасьте разными цветами различные типы антител.

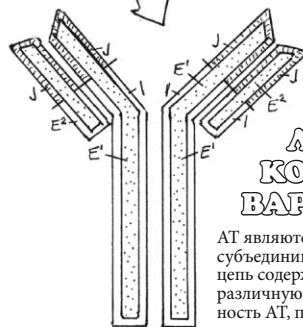
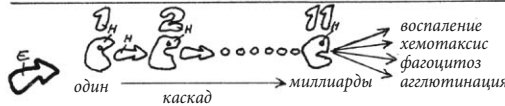
5. Раскрасьте компоненты систем приобретенного и пассивного иммунитета.

ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ



Антигены (АГ) – это чужеродные белки или полисахариды, находящиеся на поверхности или внутри клеток микробов, проникающих в организм (1). В лимфатических узлах антигены распознаются рецепторами В-лимфоцитов (ВЛФЦ) (2). Каждая В-клетка генетически предрасположена к тому, чтобы реагировать на один конкретный АГ. Стимулированные В-клетки трансформируются в плазматические клетки (ПК) (3). ПК делятся, порождая клон (4); клон интенсивно вырабатывает антитела (АТ) (5). Каждое АТ специфично к определенному АГ. АТ циркулируют в лимфе и кровотоке, взаимодействуя с инактивированными АГ (6). АТ способны сами инактивировать АГ, непосредственно или косвенно, активируя систему комплемента (7), представляющую каскад ферментативных реакций, протекающих в цитоплазме. АТ стимулируют хемотаксис и воспалительную реакцию, приводящую к лизису или фагоцитозу клеток, содержащих АГ.

МИКРОБ/АНТИГЕН_B
В-ЛИМФОЦИТ_A
РЕЦЕПТОР АГ_{B'}
ПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ КЛЕТКА_D
КЛОН_{D'}
АНТИТЕЛО_E
КРОВОТОК_F
КЛЕТКА ПАМЯТИ_G



АТ являются белковыми молекулами (иммуноглобулин, Ig) с двумя и более субъединицами. Каждая субъединица состоит из тяжелой и легкой цепей. Каждая цепь содержит константную часть, общую для всех АТ, и вариабельную область, различную для каждого вида АТ. Вариабельная область предопределяет способность АТ, производимых разными клонами В-клеток, избирательно и специфично распознавать различные АГ.

ФУНКЦИИ КЛЕТОК ПАМЯТИ

ПАССИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

КЛАССЫ АНТИТЕЛ



(секреторные иммуноглобулины) молока, жидкостей на поверхности слизистых пищеварительных органов и дыхательных путей



на поверхности ВЛФЦ, распознавание антигенов



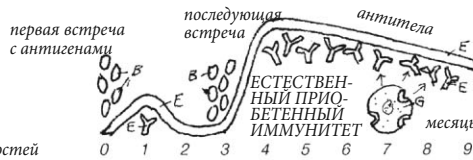
участие в аллергической реакции



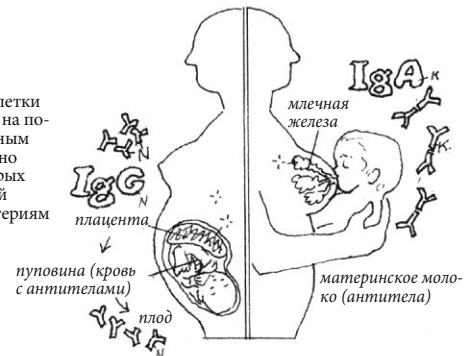
(G-глобулины) основной тип – против бактерий и вирусов



основной тип – против бактерий и вирусов



После экспонирования антигена и в процессе стимуляции некоторые плазматические клетки трансформируются в клетки памяти (КП), которые существуют в лимфатических узлах на постоянной основе. В случае повторного контакта с конкретным антигеном клетки памяти реактивируются, начиная активно продуцировать специфические антитела, с помощью которых уничтожается антиген. Клетки памяти представляют собой основу естественного долговременного иммунитета к бактериям и некоторым вирусам.



Некоторые антитела (IgG) передаются от матери плоду через плацентарный барьер, чтобы обеспечить развивающийся плод элементами естественного иммунитета. IgA секретируются в молоко матери и доступны новорожденным при грудном вскармливании. Слизистая поверхность новорожденных на протяжении первых недель жизни способна абсорбировать молекулы антител целиком, что подчеркивает важное значение грудного вскармливания. Молозиво (женский молочный секрет первых дней после родов) особенно богато материнскими антителами.

Т-лимфоциты (Т-клетки) принимают участие в клеточном приобретенном иммунитете. Они циркулируют в кровотоке, лимфатической и тканевой жидкости, разysкивая, атакуя и разрушая вирус-инфицированные клетки организма, а также клетки патогенов (грибы и бактерии), инородные клетки трансплантатов и измененные клетки организма (опухолевые и раковые клетки). Т-клетки взаимодействуют с патогенами, несущими антигены, и разрушают их непосредственно, без использования антител.

"Цитотоксические" клетки и клетки-"хелперы" представляют два основных типа Т-клеток. Общая популяция лимфоцитов взрослого человека составляет около 2 триллионов клеток (почти 1 кг биомассы), большинство которой составляют Т-клетки. Различают четыре типа Т-клеток. *Цитотоксические* клетки и *хелперы* представляют два основных наиболее изученных типа Т-клеток. Т-супрессоры, ингибирующие другие Т- и В-лимфоциты, а также *клетки памяти*, "обученные" распознавать антигены, с которым организм встречался ранее, изучены в меньшей степени.

АТАКУЮЩАЯ И ДЕСТРУКТИВНАЯ РОЛЬ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ Т-КЛЕТОК

Цитотоксические Т-клетки составляют 20% Т-клеточной популяции, осуществляют атаку чужеродных частиц и обеспечивают функции разрушения. Для того чтобы понять, как Т-клетки осуществляют разрушительную атаку на клетки-мишени, мы рассмотрим в качестве примера вирус-инфицированную клетку.

Цитотоксические Т-клетки разрушают клетки-мишени, выделяя молекулы перфорина, образующие каналы. Вирусы заражают клетки тканей организма, проникая в них и преобразуя нормальные клетки в аномальные. При этом клетки-хозяева синтезируют вирусный белок, фрагменты которого (антигены) объединены с несколькими собственными молекулами белков клетки и встроены в мембрану клетки-хозяина ("презентация антигена"; см. ниже). У каждого типа цитотоксических Т-лимфоцитов существуют специальные рецепторы на поверхности клеточной мембраны для распознавания конкретного антигенного комплекса (см. ниже). Как только мишень распознана как "плохая", "не своя", цитостатические Т-лимфоциты взаимодействуют с ней и высвобождают цитоплазматические гранулы, содержащие белок *перфорин*. Молекулы перфорина формируют большие поры в мембране клеток-мишеней, допуская неконтролируемый приток жидкости и различных ионов в клетку, что приводит к их набуханию и осмотической гибели. Вирусы высвобождаются из клетки наружу, и их фагоцитируют макрофаги.

Аномальные клетки организма (опухолевые, раковые клетки) продуцируют *эндогенные антигены*, которые также взаимодействуют с собственными белковыми молекулами клетки и представлены в мембранах для распознавания и атаки цитотоксических Т-лимфоцитов, при этом механизм их действия аналогичен уничтожению клеток, инфицированных вирусом.

Презентация антигена включает в себя взаимодействие с белками главного комплекса гистосовместимости. Чтобы распознать инфицированную клетку, раковую клетку или клетку пересаженной ткани (трансплантата), клетка-мишень для цитотоксических Т-лимфоцитов должна "презентовать" им собственный "чужеродный" или "аномальный" антиген. Фрагмент антигена (небольшой пептид) ассоциирован в комплексе с конкретным классом собственных специфических белков клетки, а именно – с белками главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) – и в таком виде встроены в клеточную мембрану клетки-мишени. Белки ГКГС класса I, которые имеются на поверхности всех ядерных клеток организма, взаимодействуют с цитотоксическими Т-лимфоцитами, позволяя им либо распознать в себе угрозу и атаковать, либо не реагировать на другие нормальные клетки всех типов в организме.

Белки ГКГС рассматриваются как сигнал "свой". Эти белки уникальны для каждого человека, как отпечатки пальцев. Лишь однойцены близнецы обладают идентичными белками ГКГС. Их присутствие

в поверхности клеток в свободном виде (без антигена), воспринимается Т-клетками как сигнал: "свой!", поэтому Т-киллер оставляет нормальные клетки в покое. Способность отличать своих от "не своих" приобретается Т-клетками на ранних стадиях развития, когда они обитают в тимусе. Клетки трансплантата экспрессируют не свои ГКГС, поэтому подвергаются атаке (реакция отторжения).

РЕГУЛЯТОРНАЯ И СЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИИ Т-ХЕЛПЕРОВ

Т-хелперы регулируют многие иммунологические реакции. Т-хелперы составляют большинство Т-клеток (~75%). Они взаимодействуют, контактируя с В-клетками и макрофагами, выделяя цитокины с целью саморегуляции, а также регуляции других Т-клеток. Таким образом, Т-клетки помощники называют "главным рубильником" иммунной системы. Вирус СПИДа (ВИЧ) осуществляет свое разрушительное действие на организм, поражая Т-хелперы. Т-хелперы взаимодействуют с макрофагами В-клетками, а именно – с их поверхностными антигенами. Эти антигены находятся в комплексе с белками ГКГС класса II, типичными только для клеток иммунной системы и отсутствующими у других клеток в организме.

Т-хелперы выделяют гормоноподобные цитокины. Цитокины (*лимфокины, интерлейкины*) регулируют пролиферацию и активность других лимфоцитов. Известно не менее 15 различных цитокинов. Например, без стимуляции цитокином интерлейкин-2, производимого Т-хелперами, цитотоксические Т-клетки не пролиферируют, не осуществляют распознавание и разрушение клеток-мишеней. Цитокины зачастую выступают в роли химических сигналов между Т-хелперами и В-клетками или макрофагами. В отсутствие цитокинов, секретлируемых Т-хелперами, производство антител В-клетками существенно снижено.

РОЛЬ ТИМУСА В СОЗРЕВАНИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ Т-КЛЕТОК

Тимус как место "начального обучения" и созревания Т-клеток. Тимус, один из основных *лимфоидных органов*, расположен в переднем отделе грудной клетки, развивается у плода и новорожденных, замещаясь у взрослых жировой тканью и постепенно атрофируясь. Клетки-предшественники Т-клеток мигрируют в тимус (отсюда обозначение клеток: Т) из костного мозга на стадии плода и у новорожденных. Там клетки пролиферируют, дифференцируются и созревают, т.е. развивают способность распознавать антигены, дифференцируясь в Т-клетки различных типов (хелперы, цитотоксические и др.). Удаление тимуса на ранних стадиях развития организма, но не у взрослых, вызывает серьезный Т-клеточный иммунодефицит.

Зрелые Т-клетки покидают тимус и циркулируют в кровотоке и вторичных лимфоидных органах (напр., в лимфатических узлах), где они распознают и уничтожают инфицированные и измененные клетки организма. В сравнении с В-клетками, которые существуют недолго, Т-клетки живут дольше, до нескольких лет. Поскольку Т-клетки способны генерировать клоны, существующие в кровотоке и лимфатической системе, не все Т-клетки имеют прямое происхождение из тимуса.

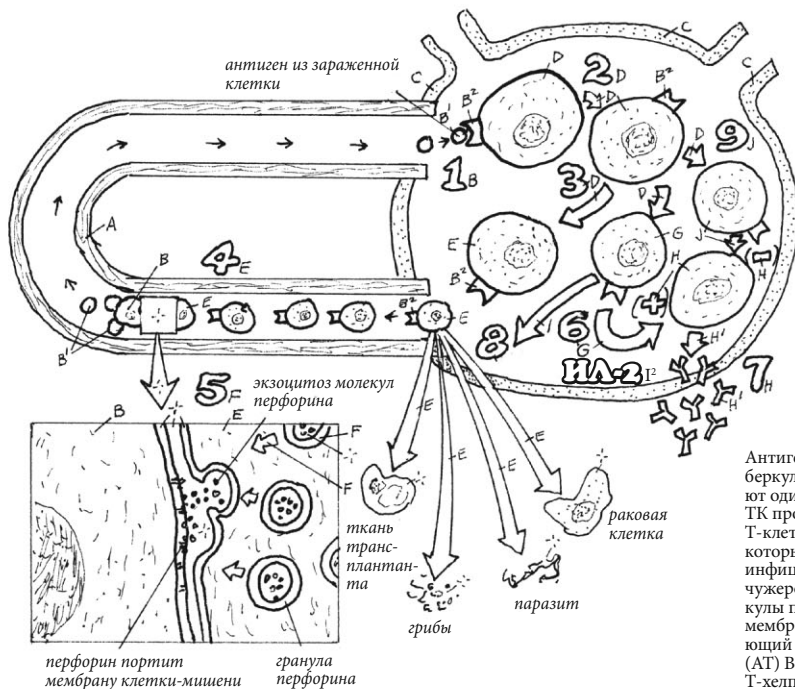
Тимус выделяет гормон тимозин, чтобы стимулировать развитие Т-клеток. Этот белковый гормон присутствует в период роста и созревания организма, но постепенно исчезает по достижении зрелого возраста. Снижение уровня этого гормона, как считают, обуславливает снижение с возрастом способности организма элиминировать опухоль и раковые клетки.

Т-клетки в тимусе формируют разнообразные рецепторы к антигенам. Эти рецепторы, располагающиеся на поверхности цитоплазматической мембраны Т-клеток, функционируют наподобие антител. Их молекулы состоят из двух цепей, содержат специфические переменные области для взаимодействия с разнообразными антигенами. Переменные области различаются у Т-клеток, принадлежащих разным клонам, что позволяет Т-клеткам взаимодействовать лишь с определенными типами антигенов. Подобные рецепторы присутствуют у цитотоксических Т-клеток и Т-хелперов. Разнообразие рецепторов и их распределение между разными Т-клетками формируется на стадии созревания в тимусе.

ЗАДАНИЯ: Используйте те же цвета для А, В, С и Н, которые использовались на предыдущей странице.

1. Начните с 1 в лимфатическом узле на верхнем рисунке. Заметьте, что на стадии 5 клеточные мембраны не окрашены.
2. Заполните остальную матрицу.

ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ: КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ D



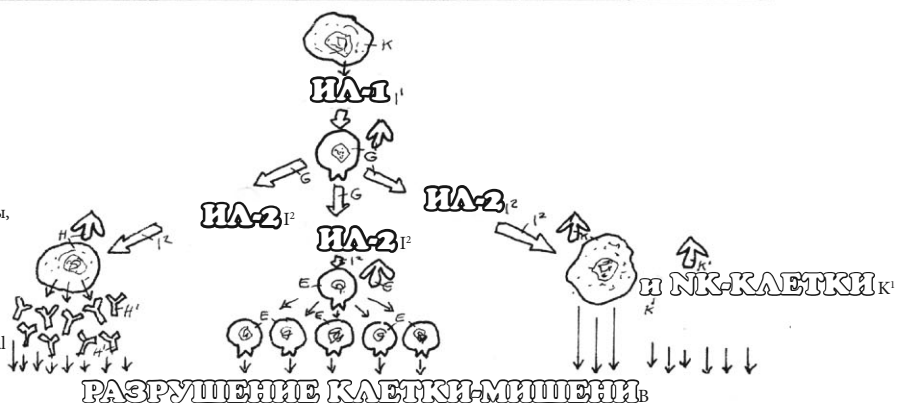
- КРОВООБРАЩЕНИЕ A
- ИНФИЦИРОВАННАЯ КЛЕТКА B
- (МИШЕНЬ)
- ВИРУСНЫЙ АНТИГЕН B'
- ЛИМФАТИЧЕСКИЙ УЗЕЛ C
- T-ЛИМФОЦИТ D
- ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ T-КЛЕТКА E
- (T-КИЛЛЕР)
- РЕЦЕПТОР АС B'
- ГРАНУЛА ПЕРФОРИНА F
- T-ХЕЛПЕР G
- B-ЛИМФОЦИТ H
- АНТИТЕЛА H'
- ЦИТОКИНЫ I
- T-СУПРЕССОР J

Антигены клеток бактерий, вызывающих хронические заболевания (туберкулез), грибов, раковых клеток и клеток трансплантата (1) активируют один из типов лимфоцитов – т.е. Т-клетки (ТК) (2). Активированные ТК пролиферируют (3), образуя несколько подтипов. Цитотоксические Т-клетки (Т-киллеры) (4) содержат антителоподобные молекулы рецепторов, которые позволяют им взаимодействовать с антигенами на поверхности инфицированных или чужеродных клеток. При контакте с клеткой, несущей чужеродный антиген, Т-клетки высвобождают гранулы, содержащие молекулы перфорина, который образует крупные поры, пронизывающие толщу мембраны клетки-мишени (5), что приводит к ее набуханию и гибели. Следующий тип Т-клеток, клетки-хелперы (6), стимулируют производство антител (АТ) В-клетками (7), а также активируют цитотоксические Т-лимфоциты. Т-хелперы синтезируют цитокины (лимфокины), гормоноподобные соединения (8), регулирующие функции других Т- и В-лимфоцитов. Т-супрессоры (9) сдерживают действия Т-хелперов, регулируя иммунные реакции.

ХЕЛПЕРЫ И ФУНКЦИИ ЦИТОКИНОВ

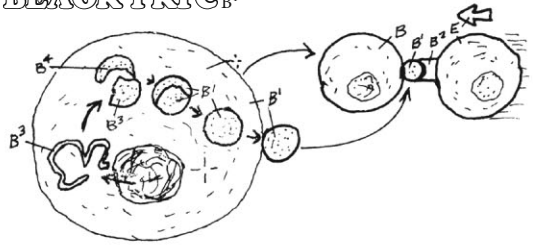
ИЛ-2^T
МАКРОФАГ K
ИЛ-1'

Т-хелперы выделяют гормоноподобные цитокины (интерлейкины, например, интерлейкин 2, ИЛ-2), регулируя многие функции, включая активацию и пролиферацию цитотоксических клеток, а также стимулируя их атаку на инфицированные клетки в организме. Лимфокины клеток помощников стимулируют В-клетки к секреции антител против бактерий, некоторых вирусов, стимулируют фагоцитоз микробов макрофагами NR-клетками (последние – особый тип, чье название на английском языке – natural killers – буквально означает "естественный убийца"). Цитокины, секретируемые макрофагами, например, интерлейкин 1 (ИЛ-1), стимулируют клетки-помощники к проявлению активности.



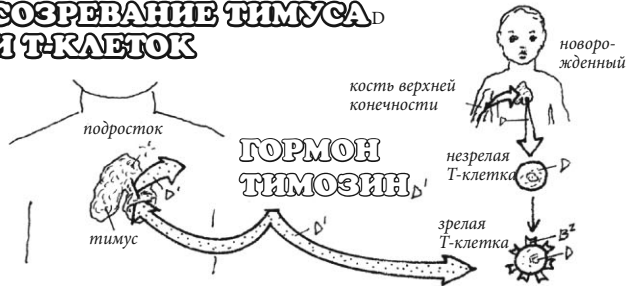
ПРЕЗЕНТАЦИЯ АНТИГЕНА B'

ВИРУСНЫЙ БЕЛОК B'
БЕЛОК ГКГС B'



Инфицированные, аномальные и чужеродные клетки экспонируют ("презентуют") антигены на своей поверхности, позволяя цитотоксическим Т-клеткам распознавать, атаковать и уничтожать себя. Клетки, инфицированные вирусом, начинают синтезировать вирусные белки, которые в виде ассоциатов с собственными белками клетки ГКГС встраиваются в цитоплазматическую мембрану, что делает возможным их распознавание цитотоксическими Т-клетками, взаимодействующими с этими антигенными комплексами и использующими белок перфорин, вызывающий смерть пораженной клетки.

СОЗРЕВАНИЕ ТИМУСА D И T-КЛЕТОК



Тимус – первичный лимфоидный орган в грудной полости. Он способствует созреванию Т-клеток, синтезируя и секретируя гормон тимозин. Тимозин стимулирует созревание Т-лимфоцитов в тимусе и периферических лимфатических узлах. Выработка тимозина затухает по достижении среднего возраста, что может сопровождаться ограничением клеточного иммунитета с возрастом. Удаление тимуса в раннем возрасте (не у взрослых) вызывает заметный иммунодефицит и неспособность противостоять вирусам, опухолям, раковым и чужеродным клеткам. Предшественники Т-клеток мигрируют из костного мозга в тимус плода и новорожденного. Там Т-клетки созревают, дифференцируются, вырабатывают специфические рецепторы для распознавания антигенов. После созревания они покидают тимус и циркулируют в кровотоке или лимфатической системе, обитают в лимфатических органах и атакуют аномальные, инфицированные и чужеродные клетки, несущие соответствующие антигены.

Физиологические системы, которые мы изучали в предыдущих разделах, призваны функционировать для поддержания и обеспечения общих функций организма человека, поэтому они примерно идентичны у мужчин и женщин. В этой последней части мы сфокусируем внимание на половой системе, в задачу которой входит обеспечение выживания и продолжение рода, причем части этой системы характеризуются *половым диморфизмом*, поскольку структурно и функционально различаются у мужчин и женщин.

Репродуктивная система выполняет разнообразные половые и репродуктивные функции. Половые органы состоят из протоков, органов и желез. Некоторые железы – эндокринные, секретирующие половые гормоны; другие – экзокринные, секретирующие слизь или различные жидкости для обслуживания зародышевых клеток или *гаметы*. Некоторые половые органы функционально действуют при развитии гаметы и эмбриона, в то время как другие важны в половом акте, в передаче и транспорте гамет от партнера к партнеру.

Половые гормоны стимулируют развитие и функционирование половых органов. Органы репродуктивной системы растут и функционируют в ответ на стимуляцию, обеспечиваемую *стероидными гормонами*, секретируемыми *гонадами* у мужчин и женщин. Железы, в свою очередь, находятся под стимулирующим воздействием гормона *гонадотропина*, выделяемого специализированной железой в мозге – гипофизом. При отсутствии этих гормональных стимулов половые железы и органы прекращают функционировать и атрофируются.

Репродуктивное функционирование начинается в пубертатном периоде и продолжается до старости. Хотя различные органы репродуктивной системы формируются еще в эмбриональном периоде, нормальное функционирование этой системы начинается в пубертатном периоде и продолжается примерно сорок лет у женщин, заканчиваясь во время "менопаузы", или прекращения функционирования яичников, что, как правило, происходит в возрасте после пятидесяти. У мужчин репродуктивные функции затухают медленно, по мере старения.

ОБЩИЙ ОБЗОР МУЖСКОЙ РЕПРДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Репродуктивная система мужчины состоит из *полового члена с мошонкой, семенников (яичек), простаты, семенных пузырьков, эпидидимиса и семявыносящего протока*. Половой член и мошонка, которая содержит яички, различимы внешне. Другие органы – внутренние. Парные яички, или тестикулы, являются единственными органами с *эндокринными* функциями. Они секретируют мужской половой гормон *тестостерон*, самый мощный из андрогенов (производимых организмом мужчин). Кроме того, в ходе процесса, называемого сперматогенезом, яички генерируют мужские гаметы *сперматозиды* (сперму). Функция яичек управляется гормоном гонадотропином, синтезируемым гипофизом. Эпидидимис состоит из замысловатых трубочек, которые помогают сохраниться и созреть сперме. Семявыносящий проток сосуда – своеобразный трубопровод для доставки спермы во время *эмиссии* и *эякуляции*, событий, происходящих во время полового возбуждения и полового акта.

Простата и семенные пузырьки. Это *экзокринные железы*, производящие плазму семенной жидкости, составляющей жидкую основу для поддержания активности и жизнеспособности сперматозоидов при нахождении внутри полостей женской репродуктивной системы. Половой член содержит ткань с пористой структурой (пещеристое тело), набухающую при заполнении кровью. Он действует как *передаточный орган*, доставляя сперму через *мочеспускательный канал во влагалище женщины*, вблизи

шейки матки. Мошонка – эластичный мешочек, содержащий яички, способен растягиваться и сокращаться посредством ретракции. В целом это помогает поддерживать температуру яичек на несколько градусов ниже температуры тела, чтобы гарантировать надлежащие условия для сперматогенеза.

Вторичные половые признаки мужчин. Вторичные половые признаки мужчины – это большой размер тела, усиленный рост мышечной и костной тканей, широкие плечи, сравнительно узкий таз, увеличенная гортань и голосовые связки (обеспечивающие низкий тембр голоса), оволосение лица, волосы на теле, волосяной покров лобковой зоны и подмышечных впадин, повышение линии границы волосяного покрова черепа, приводящее к облысению в случае генетической предрасположенности. Эти особенности развиваются в пубертатном периоде как ответ на увеличившийся уровень гормона тестостерона. В этот момент могут наблюдаться психологические изменения, такие как активность, независимость и агрессивное поведение, хотя последние черты могут также наблюдаться и у женщин.

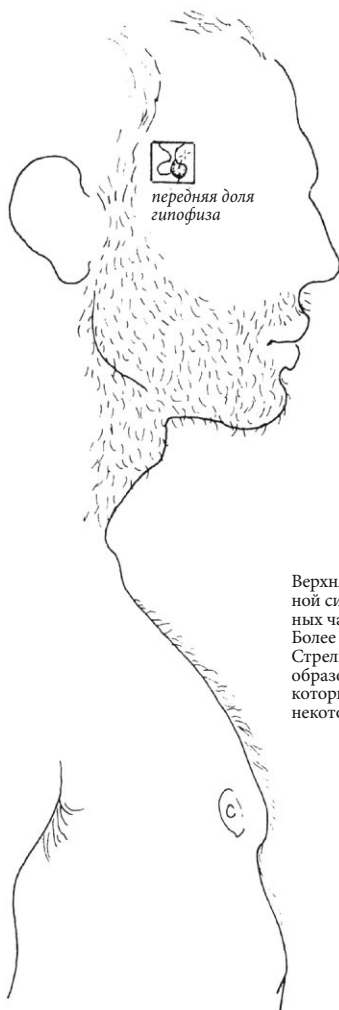
ОБЩИЙ ОБЗОР ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

У женщины главные половые органы – *яичники, матка, маточные трубы (фаллопиевы трубы, яйцеводы) и влагалище*, которые составляют внутренние половые органы. *Большие половые губы, малые половые губы и клитор* составляют внешние половые органы (вульву). Два яичника действуют как главные эндокринные железы женской половой системы, секретируя женские стероидные *эстрогены* и *прогестерон*. Кроме того, яичники – это место образования и высвобождения женских гамет – *яйцеклеток, или яиц*, которые получают в ходе процесса, называемого оогенезом. Функции яичников также регулируются гормоном гонадотропина гипофиза.

Маточные трубы – место *оплодотворения и транспортировки яйцеклетки*, а также развития *эмбриона*. Матка – орган, позволяющий протекать *беременности*, своеобразное гнездо для *имплантации* и последующего роста эмбриона и плода. Внутритрубные мышцы (маточная мускулатура) способны к сокращениям, обеспечивая акт рождения (*роды*). Клитор плотно иннервирован осязательными рецепторами и задействован в процессе женского полового возбуждения. Влагалище адаптировано, чтобы принять мужской половой член и сперму во время полового акта и эякуляции. Находясь в составе *родовых путей*, влагалище также участвует в родах и обеспечивает появление новорожденного. Женская *грудь* содержит как жировую ткань, так и *млечные железы*, которые в первые дни после родов секретируют молозиво, а в дальнейшем – молоко для питания новорожденного.

Вторичные половые признаки женщины. Женские вторичные половые признаки заключаются в широком тазе, узких плечах, высоком голосе, не отступающих вверх линий оволосения черепа (scalp) и нежной коже. В среднем женщины меньше ростом, чем мужчины, и имеют меньшую массу мышц и костей скелета. Для женщин характерны значительные отложения подкожного жира, которые лежат в основе их форм груди, ягодиц и бедер. Половозрелые женщины, как и мужчины, характеризуются наличием волос в подмышечных впадинах и на лобке. Зона оволосения лобковой области волос имеет форму перевернутого треугольника, противоположную ее форме у мужчин. У женщин волосы на лице и теле либо отсутствуют, либо очень мягкие и редкие. Эти особенности вызваны действием женского полового гормона эстрогена.

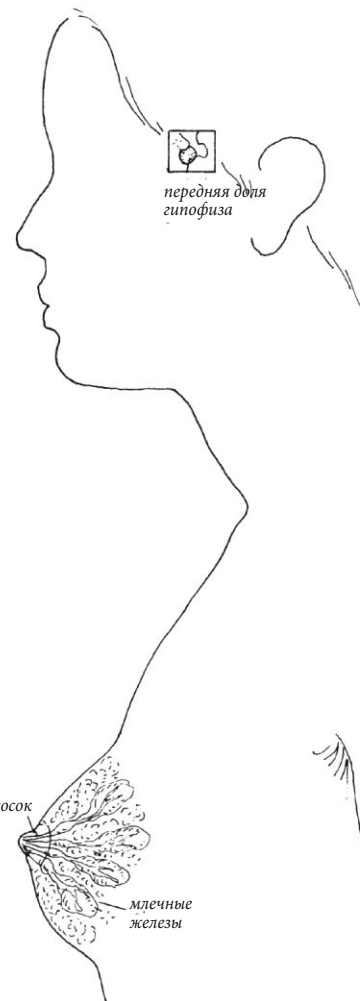
ЗАДАНИЯ: Используйте темные цвета для С и Н. Начните с мужской половой системы, раскрашивая однотипные структуры в боковой проекции и меньшей по размеру фронтальной проекции сверху, а затем переходите к следующей структуре.



передняя доля
гипофиза

МУЖЧИНА
ЯИЧКО^А
ПРИДАТОК ЯИЧКА^В
СЕМЯВЫВОДЯЩИЙ ПОТОК^С
СЕМЕННОЙ ПУЗЫРЕК^Д
СЕМЯИЗВЕРЖАТЕЛЬНЫЙ
КАНАЛ^Е
ПРЕДСТАТЕЛЬНАЯ ЖЕЛЕЗА^Г
БУЛЬБОУРЕТРАЛЬНАЯ ЖЕЛЕЗА^Ж
МОЧЕТОЧНИК^И
МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ ЧЛЕН^К

Верхняя диаграмма показывает вид органов мужской репродуктивной системы спереди, схематически изображая взаимосвязь различных частей между собой. Более крупная иллюстрация снизу – вид этих структур сбоку. Стрелки указывают направление движения спермы из места образования. В области головы мужской фигуры отмечен гипофиз, который регулирует гонадную активность. Также изображены некоторые вторичные половые признаки мужчин.

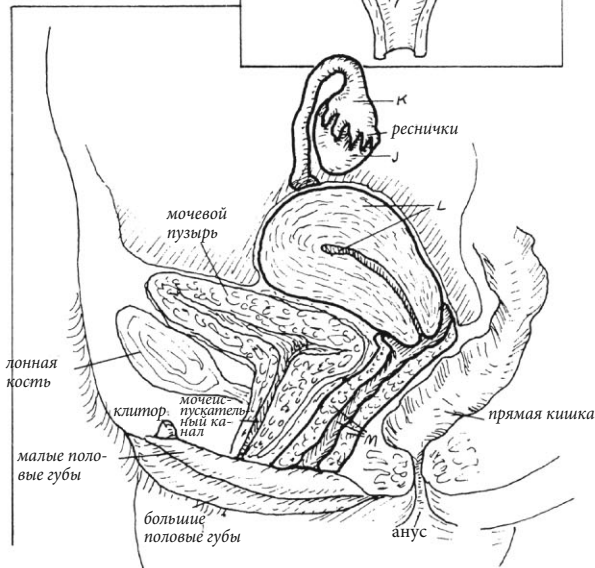
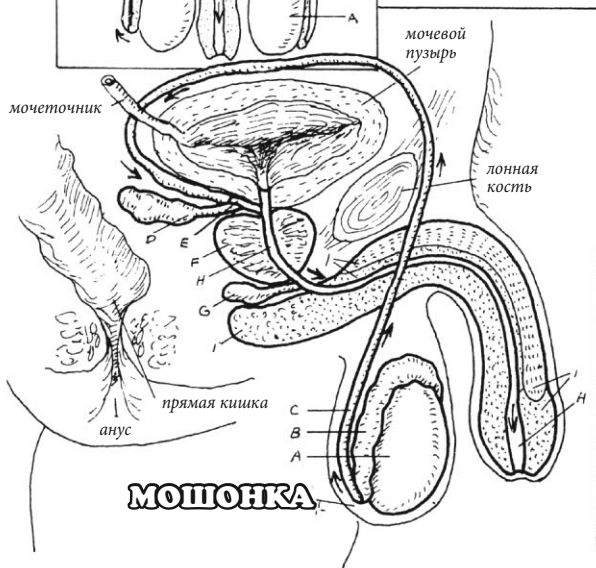
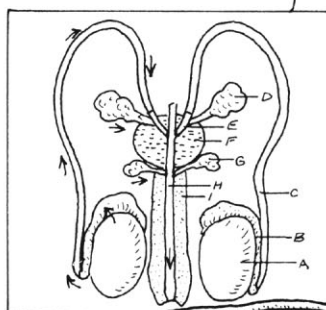
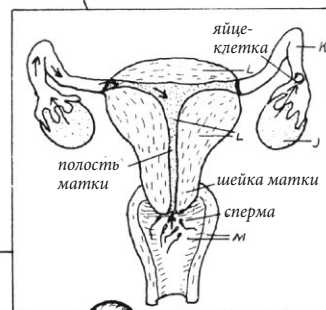


передняя доля
гипофиза

ЖЕНЩИНА
ЯИЧНИК^К
МАТОЧНАЯ ТРУБА^Л
МАТКА^М
ВЛАГАЛИЩЕ^Н



Верхняя диаграмма показывает схему органов репродуктивной системы женщин спереди. Стрелками указано направление движения яйцеклетки (а позже – эмбриона) из яичника в полость матки. Отметьте ворсистость маточной трубы. Сперма проникает в матку через ее шейку. Диаграмма ниже – вид женских внутренних и внешних половых органов сбоку. Отметьте положение влагалища между ректальной и мочеиспускательной структурами (мочевой пузырь и уретра), а также грушевидную форму и мышечную природу матки.



Семенники (яички) – мужские железы, расположенные внутри мошонки, модифицированного кожного мешочка, и выполняют две основные функции: (1) *сперматогенез*, формирование мужских гамет (*сперма, сперматозоиды*), и (2) секреция мужского полового гормона тестостерона.

Функциональная гистология яичка. Каждое яичко разделено на доли, в каждой содержится от одного до четырех длинных, извитых *семенных канальцев* (СК); СК, каждый шириной 0,2 мм и длиной 70 см, являются местом образования спермы. *Базальная мембрана* поддерживает *герминальный эпителий*. Два главных типа клеток находятся на подлежащей базальной мембране: *сперматоциты*, или *истинно зародышевые клетки*, и *клетки Сертоли*, поддерживающие эпителиальные клетки. Тестостерон производит *клетки Лейдига*, расположенные между СК (разворот 151).

СПЕРМА ОБРАЗУЕТСЯ В ХОДЕ МИТОЗА И МЕЙОЗА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Сперматогенез – сложный процесс, включающий в себя череду митотических и мейотических делений стволовых клеток, требующий функциональной поддержки клеток Сертоли. Сперматогон – диплоидная клетка с 46 хромосомами (22 пары соматических и одна пара половых хромосом X Y). Клетки проходят митотические деления, образуя дочерние клетки, при этом одна остается на базальной мембране и поддерживает *зародышевую линию*, а другая продвигается в *эпителиальный матрикс*, формируя *первичный сперматоцит*, который делится мейозом (разворот 150), формируя *вторичные сперматоциты* и, наконец, *сперматиды*. Сперматогенные клетки связаны между собой *эндоплазматическими мостиками*, что позволяет им делиться синхронно.

Сперматозоиды образуются при дифференцировке гаплоидных сперматид. Сперматиды являются *гаплоидными* клетками, содержащими 22 соматические хромосомы и одну из половых хромосом X, или Y. Завершающая стадия сперматогенеза, именуемая *спермиогенезом*, включает в себя этап морфологической дифференцировки сперматид в уникальные, крайне специализированные клетки *сперматозоиды* (*клетки спермы*), каждый из которых снабжен жгутиковым аппаратом флагеллярного типа. Клетки спермы высвобождаются во внутренне пространство СК в ходе процесса, называемого *спермацией*. Полный цикл сперматогенеза занимает около 10 недель, при этом каждый сперматогон порождает не менее 500 клеток спермы (сперматозоидов).

КЛЕТКИ СЕРТОЛИ ПОДДЕРЖИВАЮТ ФОРМИРОВАНИЕ СПЕРМЫ

Клетки Сертоли принимают участие в процессе сперматогенеза в нескольких аспектах (1). Они поддерживают жизнедеятельность терминальных клеток в ходе их миграции на эпителии. (2) КС играют важную роль в сперматогенезе, подчищая клеточные остатки (*остаточные тельца*), переваривая фрагменты содержимого цитоплазмы сперматид, образовавшиеся в ходе их трансформации в сперму. Кроме того, КС помогают выходу спермы в протоки СК. (3) КС выделяют жидкий секрет в полость СК, облегчая высвобождение спермы из яичек в эпидидимис. (4) КС снабжают питательными веществами и метаболитами развивающиеся гаметы, обеспечивают функционирование иммунологического барьера между яичками и кровотоком, необходимого для изолирования половых клеток от кровотока и действия антител или атак Т-клеток. Клетки спермы несут на своей поверхности несколько антигенов, рассматриваемых как чужие для иммунной системы организма. Таким образом, данный барьер препятствует попаданию этих антигенов в кровь.

Секреция клеток Сертоли. Для выполнения своих функций КС необходим мужской половой гормон *тестостерон*. Кроме того, тестостерон требуется для развития терминальных клеток в СК, а также для окончательного созревания спермы в *эпидидимисе*. Тестостероном КС обеспечивают клетки Лейдига (через базальную мембрану). Для поддержания

высокой локальной концентрации тестостерона, КС продуцируют и секретируют *андроген-связывающий белок* (АСБ), который выступает в качестве переносчика или резервуара для молекул тестостерона. Зрелые КС также синтезируют гормон ингибин, регулирующий функции яичек вместе с гормонами гипофиза (разворот 152). Клетки Сертоли у плода производят так называемый антимюллеров гормон (АМГ) (разворот 160). **ФАКТОРЫ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ СПЕРМЫ** Температура является критическим фактором окружающей среды, способным повлиять на образование спермы. Оптимальные условия для сперматогенеза требуют температуры на пять градусов ниже, чем температура тела, т.е. 32°C. При плотном прилегании яичек к телу зародышевый эпителий подвергается деструкции, хотя никакого влияния на клетки Лейдига и процесс синтеза гормонов это не оказывает. Мошонка способствует поддержанию оптимальной температуры яичек, благодаря тому, что способна сокращаться на холоде и расслабляться в тепле. Кровь, проникающая в яички, также имеет более низкую температуру, чем в основном кровотоке организма, благодаря существованию специальной системы кровеносных сосудов. Такие факторы, как рентгеновские лучи, ионизирующая радиация, вредны для сперматогенеза. Голодание, алкоголизм, соли кадмия и некоторые лекарственные препараты истощают сперматогенез. Препарат, содержащий хлопковое масло, пищевая добавка госсипол, угнетающе действует на сперматиды, поэтому выступает как специфический мужской контрацептив. Результаты, полученные с использованием лабораторных крыс, указывают на важность витамина Е для сперматогенеза.

СОЗРЕВАНИЕ СПЕРМЫ ПРОИСХОДИТ В ПРИДАТКЕ СЕМЕННИКА

Сперма, высвобождаемая в СК, является функционально незрелой, поскольку клетки не способны передвигаться и оплодотворять яйцеклетку. Функциональное созревание происходит в основном в *придатке семенника* и частично в женских половых путях (*капацитация*). Сперма продвигается в эпидидимис через систему *разветвленных протоков*, сеть семенника. В этом процессе участвует жидкий секрет КС. Отводящие протоки соединяют сеть семенника с эпидидимисом. Эпидидимис представляет собой продолговатую сужающуюся трубочку, в которой различают три части: головную, средний сегмент и хвостовую часть. В течение двух недель сперма продвигается от головной части в средний сегмент, в итоге оказываясь в хвостовом отделе, где хранится уже функционально зрелая сперма. Тестостерон и специфические белки, синтезируемые и секретируемые стенками эпидидимиса, стимулируют созревание спермы. Зрелая сперма извергается из *семяпровода* при оргазме и эякуляции. Неиспользованная сперма со временем стареет, клетки погибают и элиминируются в процессе фагоцитоза.

Число и характеристики сперматозоидов. Зрелые сперматозоиды имеют длину 50 мкм и высококомобильны. Клетки состоят из головки, среднего отдела и жгутика. Головная часть содержит *ядро* и *акросому*. *Ферменты акросомы* незаменимы для обеспечения проникновения в яйцеклетку при оплодотворении (разворот 156). Средний отдел клетки содержит митохондрии, которые производят АТФ для поддержания функции подвижности. Хвостовой отдел в виде жгутика функционирует как двигатель, обеспечивая скорость около 1 мм/мин. Сперма начинает вырабатываться у мальчиков в переходном возрасте (14 лет) и процесс продолжается до старости со средней скоростью около 200×10^6 в день. Зимой сперматогенез интенсифицируется, а с возрастом постепенно затухает. Примерно 100×10^6 клеток в 1 мл спермы (300×10^6 за одну эякуляцию) достаточно для оплодотворения яйцеклетки. Сперма с титром 20% и менее от нормы не является фертильной. Последовательные эякуляции, происходящие за короткий период времени, вызывают снижение числа клеток в сперме, но это обратимо.

ЗАДАНИЯ: Используйте для (A), (D) и (E) те же цвета, что и на предыдущей станции. Используйте красный цвет для G.

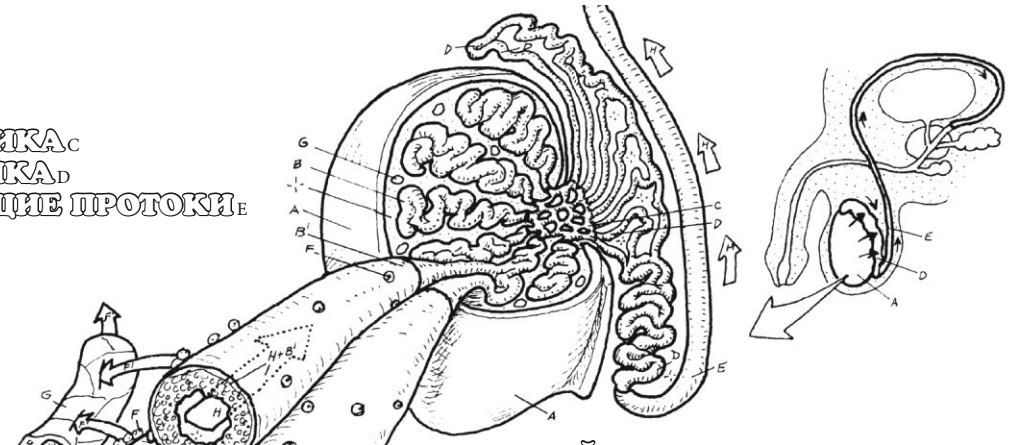
1. Начните с диаграммы в верхнем правом углу, затем раскрасьте крупный рисунок слева.
2. Раскрасьте увеличенное изображение тубулы в разрезе, начиная снизу. Клетки (F) секретируют тестостерон (F¹) для клеток Сертоли (O), а также

в прилегающие капилляры кровеносной системы (G). Различные клетки тубулы помечены индивидуальными метками, ядра и цитоплазма должны быть раскрашены. Обратите внимание на крупное ядро и цитоплазму клеток Сертоли (O), которые снабжают более мелкие клетки, окружающие их.

3. Раскрасьте стадии сперматогенеза, начиная с делящегося сперматогона (K).

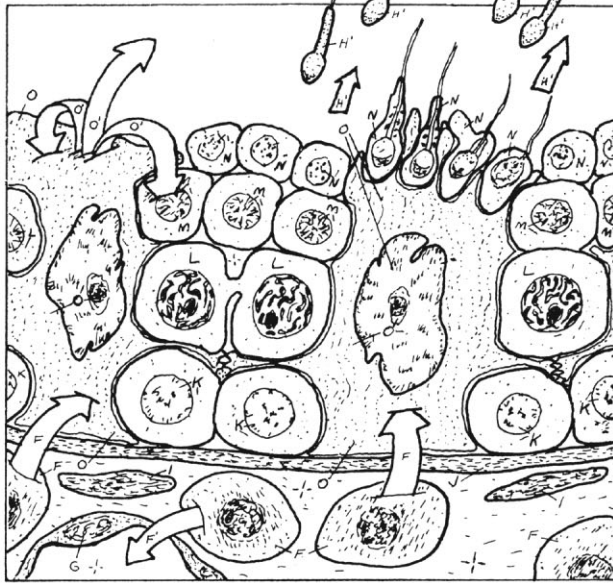
ЯИЧКО А
ДОЛЬКА В
СЕТЬ СЕМЕННИКА
ПРИДАТОК ЯИЧКА
СЕМЯВЫНОСЯЩИЕ ПРОТОКИ Е

В семенниках имеются многочисленные доли, в каждой из которых содержатся длинные, разветвленные семенные каналы (СК). В этих трубках образуются сперматозоиды, мужские гаметы, которые выходят в просветы СК и продвигаются в эпидидимис (стрелка Н). После окончательного созревания в эпидидимисе сперма извергается из семяпровода (стрелки Н) при эякуляции.



СЕМЕННОЙ КАНАЛ В
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ КЛЕТКА ЛЕЙДИГА F
ТЕСТОСТЕРОН F
КРОВЕНОСНЫЙ КАПИЛЛАР G

Внутренние клетки Лейдига, располагающиеся между СК, секретируют тестостерон, мужской половой гормон, в капилляры крови (стрелка F). Тестостерон также требуется для сперматогенеза.



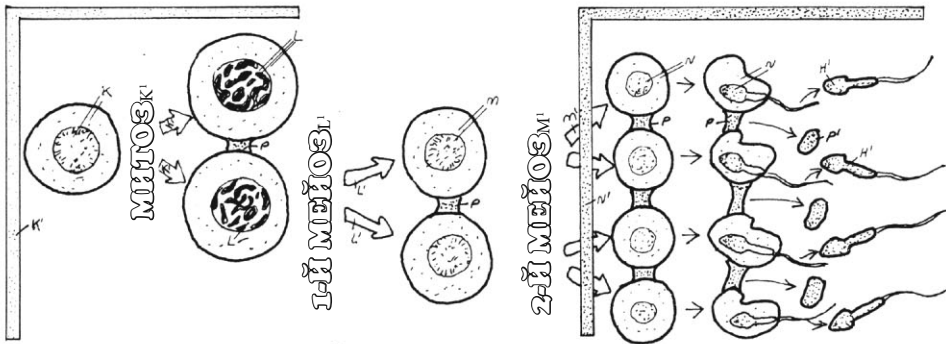
ОБРАЗОВАНИЕ СПЕРМЫ
ПЕРИТУБУЛЯРНАЯ КЛЕТКА N
БАЗАЛЬНАЯ МЕМБРАНА K
СПЕРМАТОГОНИИ K
ПЕРВИЧНЫЙ СПЕРМАТОЦИТ L
СПЕРМАТИДА M
СПЕРМАТОЗОИД H
КЛЕТКА СЕРТОЛИ O

Сперматогенез происходит в СК. Сперматогонии, прикрепленные к базальной мембране, проходят успешные стадии митотических и мейотических делений, образуя сначала первичные, а затем вторичные сперматоциты, которые превращаются в сперматиды. Сперматиды претерпевают морфологические изменения, образуя сперматозоиды (клетки спермы), крайне специализированные и дифференцированные клетки, обладающие жгутиком (хвостом), который позволяет клеткам передвигаться. Клетки Сертоли (КС) производят андроген-связывающий белок (АСВ) и играют основополагающую роль в обеспечении сперматогенеза.

СТАДИИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА H

4-6ⁿ
ХРОМОСОМ K

23ⁿ
ХРОМОСОМЫ N



ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ МОСТИК P
ОСТАТОЧНОЕ ТЕЛЬЦЕ P

Сперматозоиды, по сравнению со сперматогониями, несут лишь половинный набор хромосом (гаплоидный). Данное сокращение осуществляется в ходе мейотического деления. Сперматогонии (диплоиды) сначала делятся, используя митоз и образуя индивидуальные клоны, состоящие из первичных сперматоцитов. Наконец каждая диплоидная клетка (2) сперматоцита делится мейозом, формируя тетраплоидные сперматоциты (4), претерпевающие два последовательных мейотических деления так, что на выходе образуются четыре гаплоидных (1) сперматиды/сперматозоида. Цитоплазматические мостики между несколькими клетками одного клона позволяют осуществлять деления синхронно. Сперматозоиды высвобождаются в проток СТ, а клеточные остатки (остаточные тельца) утилизируются.

При наступлении сексуального возбуждения зрелая сперма аккумулируется из эпидидимиса, смешиваясь с выделениями *добавочных половых желез* и образуя *семенную жидкость*, извергаемую через просвет мочеиспускательного канала в головке мужского полового члена.

СПЕРМА СОСТОИТ ИЗ СПЕРМАТОЗОИДОВ И СЕКРЕТА МУЖСКИХ ДОБАВОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Семенная жидкость на вид вроде несвежего молока, содержит сперму семенников и *семенную плазму*, секрет мужских добавочных половых желез: *семенных пузырьков, простаты и куперовых, или бульбоуретральных, желез*. Секрет семенных пузырьков и простаты составляют 60% и 20% объема семенной жидкости соответственно. Сперматозоиды составляют 10%, а высокомолекулярные спирты и слизь *бульбоуретральных желез* – еще 10%. Семенные пузырьки поставляют питательные вещества, в основном *фруктозу*, но *липиды* в ее составе также можно обнаружить, как и некоторые *аминокислоты*, а также *витамины В и С*. Все перечисленные ингредиенты необходимы для выживания и активности спермы. Простагландины, также из семенных пузырьков, помогают продвижению спермы в женском половом тракте, стимулируя сокращение гладкой мускулатуры стенок влагалища.

Как и кровь, семя вне организма сворачивается. Этот сгусток впоследствии разжижается. Белки и ферменты (фибриноген, фосфатаза, фибринолизин), необходимые для свертывания, секретируются простатой. Семя содержит ионы цинка и электролиты (K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , HCO_3^- и Cl^-), имеет слабо щелочную pH около 7,4 благодаря бикарбонатному буферному раствору, содержащемуся в секрете бульбоуретральной железы. Бикарбонат нейтрализует кислоту, содержащуюся в вагинальном секрете или оставшуюся в виде следов мочи, проходящей по мочеточнику; кислая среда негативно сказывается на жизнедеятельности спермы.

ЭРЕКЦИЯ ПЕНИСА ТРЕБУЕТ НЕРВНОГО И СОСУДИСТОГО ОТВЕТА

Половой член должен гарантировать доставку спермы глубоко во влагалище, вплоть до шейки матки. Успешное введение мужского полового члена во влагалище называют *проникновением*. В покое пенис короткий и вялый. Чтобы обеспечить проникновение, половой член приходит в состояние *эрекции*, которое преобразует его в крепкий, удлинённый орган, способный раздвинуть влагалище. Эрекция наступает при половом возбуждении и сопровождается расширением артериол полового члена, вызывая значительный приток крови к специализированной *эректильной ткани*, состоящей из двух пещеристых тел, расположенных вдоль дорсальных и боковых частей пениса, а также одного губчатого тела, расположенного вдоль вентральной линии. Губчатое тело окружает уретру и заполняет головку члена. Эректильная ткань состоит из многочисленных небольших упругих компартментов, образованных модифицированной сосудистой и соединительной тканями, которые могут заполняться кровью при эрекции.

Эрекцией управляют *спинальные рефлексы и психогенные стимулы от головного мозга*. Во время полового возбуждения артериолы полового члена расширяются, и кровь заполняет внутренние полости пещеристых тел, приводя к их припухлости и наполнению. Увеличение давления приводит к запиранию упругих венозных выходов, задерживая кровь в пределах эректильной ткани, приводя к застыванию и выпрямлению полового члена. Эрекция вызвана соматико-автономным спинальным рефлексом. Головка полового члена содержит много осознательных рецепторов, стимуляция которых запускает *парасимпатическую* рефлекторную реакцию. Нервный центр контроля за рефлексом эрекции находится в крестцовом отделе спинного мозга. Отводящие парасимпатические волокна в тазовых *внутренностных нервах* высвобождают нейромедиатор ацетилхолин, чтобы вызвать расширение артериол полового члена. Этому процессу способствуют также другой полипептид – вазоактивный интестинальный пептид – и газообразный *оксид азота (NO)*. У людей реакция эрекции может быть вызвана нисходящими

ФУНКЦИИ СПЕРМЫ И ЕЕ ВЫБРОС; РЕФЛЕКСЫ ЭРЕКЦИИ И ЭЯКУЛЯЦИИ

сигналами головного мозга, передаваемыми по спинальным центрам. Эти реакции вызваны видом, звуком, запахом, а также другими влияниями типа воображения и снов. Беспокойство и реакции страха способны легко ингибировать рефлекс эрекции или даже нарушить его.

Эректильная дисфункция (половое бессилие) может излечиваться медикаментозно. Снижение способности к эрекции полового члена, называемая *эректильной дисфункцией* или *половым бессилием*, встречается у некоторых молодых, но чаще у пожилых мужчин. В прошлом считалось, что психологическое влияние – главная причина импотенции, но в последнее время внимание сосредоточилось на физиологических и сосудистых патологиях в тканях полового члена. *Виагра* – лекарственное средство, которое в настоящее время широко используется для лечения эректильной дисфункции и улучшения качества полового акта, – стимулирует сосудорасширяющую функцию оксида азота. Повреждение автономных нервных волокон из-за прогрессирующего нелеченого диабета также может вызвать половое бессилие.

ЭЯКУЛЯЦИЯ – ЭТО РЕФЛЕКТОРНОЕ СЕМИЯИЗВЕРЖЕНИЕ

Извержение спермы из пениса происходит в два этапа, *эмиссии и эякуляции*. *Эмиссия* – движение спермы от эпидидимиса по *семявыносящему протоку* в семяизвергательный канал. Это движение достигается ритмичными сокращениями гладкой мускулатуры стенок *семявыносящего протока*. Этими мышцами управляют *симпатические нервы*, связанные с поясничными центрами спинного мозга. Подобные симпатические сигналы вызывают одновременное сокращение простаты и семенных пузырьков вместе с попаданием спермы в семяизвергательный канал таким образом, чтобы содержимое секрета простаты и семенных пузырьков было добавлено к сперме.

Эякуляцией управляют *нервы, гладкие и скелетные мышцы*. Как только сперма поступает в семяизвергательный канал, активируется новая рефлекторная дуга, обеспечивающая эякуляцию. Она включает соматические двигательные волокна нервов *наружных половых органов* и скелетной *луковично-губчатой мышцы*, расположенной в основании полового члена. Повторяющиеся сокращения этой мышцы удаляют сперму через уретру в виде пульсирующего выброса. Во время эмиссии уретра предварительно смазана и орошена слизистыми и щелочными выделениями бульбоуретральных (куперовых) желез, которые облегчают движение спермы во время эякуляции и нейтрализуют кислоту, оставшуюся после мочеиспускания. Патологии в функционировании куперовых желез приводят к болезненной эякуляции. Сенсорные рецепторы для эмиссии и рефлекторной эякуляции расположены главным образом в головке полового члена; их центры находятся в поясничном отделе спинного мозга. Эти центры меньше подвержены влиянию мозга, чем центры эрекции. В результате рефлекс эякуляции, в отличие от рефлекса эрекции, не может быть прерван подавляющими стимулами, исходящими от мозга.

СЕКСУАЛЬНЫЙ ОТВЕТ ЧЕЛОВЕКА ПРОИСХОДИТ В ЧЕТЫРЕ ФАЗЫ

При проявлении сексуальной активности организмы мужчин и женщин демонстрируют некий общий набор стереотипных ответов. Различают четыре стадии, наступающие последовательно. Мы рассматриваем мужской тип реакций. На стадии *возбуждения* эротические стимулы, поступающие от полового члена, генитальной области, промежности и прочих эрогенных зон, таких как мочки уха, губы и подмышки, а также психологическое состояние активируют рефлекторную реакцию эрекции пениса. На втором этапе (*выход на плато*) усиливается интенсивность эрекции и запускается рефлекторный процесс эякуляции. *Стадия оргазма* завершается актом эякуляции, сопровождаемой интенсивными мышечными сокращениями лицевой области, груди, промежности и ног. Эта стадия характеризуется интенсивными реакциями сердечно-сосудистой и дыхательной систем. На заключительной стадии (*стадия разрешения*) все тело расслабляется и кровь оттекает от полового члена, что возвращает его к обычному вялому состоянию.

ЗАДАНИЯ: Используйте темные цвета для А, С и голубой цвет для L.

1. Раскрасьте названия по порядку, следуя пронумерованному списку, начиная с увеличения температуры (А'), приводящего к увеличению мошонки (А) и яичек (В).

2. Раскрасьте диаграмму нейрональной регуляции с заголовком "Входные данные".

3. Раскрасьте схему действия виагры в левом нижнем углу листа.

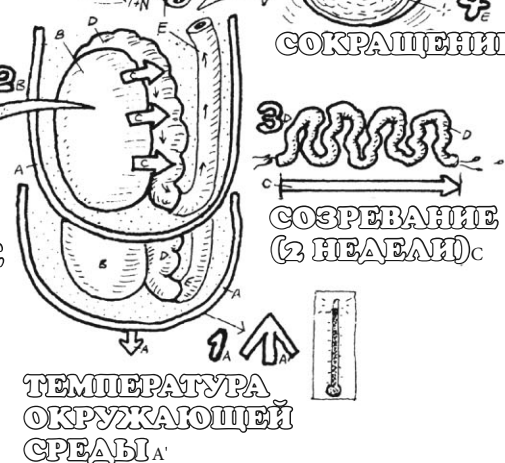
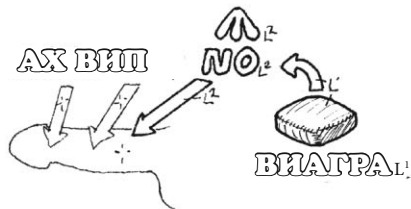
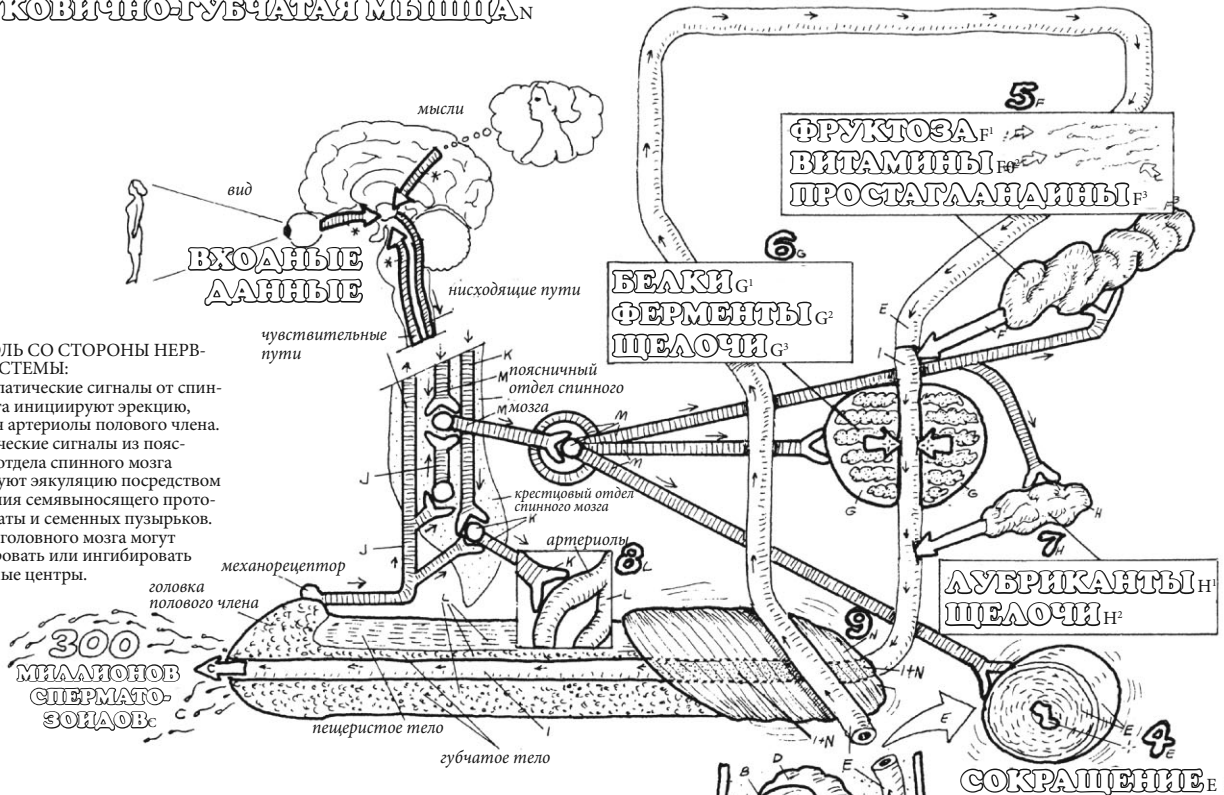
МОШОНКА^A
 ЯИЧКО^B
 СЕМЕННОЙ КАНАЛЕЦ^{B'}
 СПЕРМА^C
 ПРИДАТОК ЯИЧКА^D
 СЕМЯВЫНОСЯЩИЕ ПРОТОКИ^E
 СЕМЕННОЙ ПУЗЫРЕК^F
 ПРЕДСТАТЕЛЬНАЯ ЖЕЛЕЗА^G
 БУЛЬБОУРЕТРАЛЬНАЯ ЖЕЛЕЗА^H
 МОЧЕИСПУСКАТЕЛЬНЫЙ КАНАЛ^I

ЭРЕКЦИЯ ПЕНИСА
 ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ НЕРВ,
 ПАРАСИМПАТИЧЕСКИЙ НЕРВ^K
 ЭРЕКТИЛЬНАЯ СОСУДИСТАЯ
 ТКАНЬ^L

ЭЯКУЛЯЦИЯ СПЕРМЫ
 СИМПАТИЧЕСКИЙ НЕРВ^M
 ЛУКОВИЧНО-ГУБЧАТАЯ МЫШЦА^N

(1) Оптимальная температура для образования спермы 32°, что на пять градусов ниже температуры тела. Мошонка поддерживает требуемую дистанцию между яичками и поверхностью тела. (2) Сперма образуется в семенниках, и весь процесс занимает два с половиной месяца. (3) Вновь образовавшаяся сперма постоянно высвобождается в проходы семявыносящих протоков и транспортируется в придаток семенника, где находится две недели до момента созревания. (4) Сокращение семяпровода при эякуляции перемещает сперму к протоку, где она смешивается с секретом простаты и семенных пузырьков, после чего извергается в мочеиспускательный канал. (5) Семенные пузырьки выделяют питательные вещества. (6) Простата секретирует белки и ферменты, необходимые для выживания спермы. (7) Бульбоуретральные железы полового члена выделяют секрет, содержащий щелочные компоненты и смазку, облегчающую транспортировку спермы. (8) Эрекция пениса – это результат скоординированной реакции сосудорасширения пещеристого и губчатого тел. (9) Луковично-губчатая мышца извергает семя через мочеиспускательный канал.

КОНТРОЛЬ СО СТОРОНЫ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ:
 Парасимпатические сигналы от спинного мозга инициируют эрекцию, расширяя артериолы полового члена. Симпатические сигналы из поясничного отдела спинного мозга инициируют эякуляцию посредством сокращения семявыносящего протока, простаты и семенных пузырьков. Сигналы головного мозга могут стимулировать или ингибировать спинальные центры.



Ацетилхолин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и оксид азота (NO) являются медиаторами, вызывающими расширение сосудов, в том числе артериол полового члена, что проявляется в реакции эрекции. Виагра является медикаментозным средством, которое снижает эректильную дисфункцию (половое бессилие), стимулируя действие системы NO.

Тестостерон (Т) является основным половым гормоном семенников, секретируемым *интерстициальными клетками Лейдига* в количестве 10 мг в день. Т – это стероид, производный холестерина, и является основным циркулирующим в кровотоке андрогеном (“гормон мужественности”). Другие андрогенные стероиды: *дигидротестостерон* (ДГТ) и *дегидроэпиандростерон* (ДЭАС). ДЭАС – предшественник синтеза Т, является главным андрогеном, производимым в надпочечниках. ДГТ образуется в ходе превращения ферментом α -*редуктазой* и присутствует в плазме, а также в некоторых клетках тела. Андрогенная активность Т ниже, чем у ДГОТ, но существенно выше, чем у ДЭАС.

ТЕСТОСТЕРОН ОКАЗЫВАЕТ ТРИ ОСНОВНЫХ ВЛИЯНИЯ

Т вызывает множественные эффекты в организме, которое может быть разделено на три группы: (1) функции развития взрослой мужской сексуальности и размножения; (2) функции в развитии репродуктивной системы и мозга мужского эмбриона, а также организующая роль при наступлении мужской половой зрелости, росте размеров тела и изменении поведения; (3) нерепродуктивные, анаболические эффекты во взрослом состоянии.

Стимуляция и обеспечение функций зрелой мужской репродуктивной системы. У взрослых мужчин устойчивая секреция тестостерона (1) поддерживает сперматогенез и секреторные функции дополнительных половых органов и желез, в том числе эпидидимиса, простаты и семенных пузырьков; (2) поддерживает мужские вторичные сексуальные признаки, включая увеличенную массу мышц и костей скелета; (3) вызывает половое влечение (либидо), а также другие поведенческие эффекты.

Функции тестостерона в организме развивающегося мужского плода и во время половой зрелости. Семенники эмбриона, плода и новорожденного мальчика секретируют Т, но далее в детский период яички остаются неактивными, чтобы активироваться снова при наступлении половой зрелости. Половые органы эмбриона первоначально индифферентны и бипотенциальны в отношении половой функции. В мужском эмбрионе Т вызывает дифференцировку половых органов по мужскому типу. Во время эмбрионального развития Т вызывает развитие гипоталамической системы мужского типа, которые регулируют нервный контроль репродуктивных гормонов и мужского сексуального поведения.

В процессе наступления половой зрелости секреция Т в организме мальчиков постоянно повышается, начиная с возраста 10 лет, затем в подростковый период, достигая максимума к двадцати – двадцати пяти годам. У мальчиков-подростков Т вызывает усиленный рост и созревание *первичных половых органов* (например, семенники и член), *добавочных половых желез* (например, простата, семенные пузырьки) и развитие *вторичных половых признаков* (низкий голос, растительность на лице и на теле, увеличение мышечной массы и рост скелета).

Т также оказывает влияние на мозг, чтобы вызвать финальное созревание мозговых центров, вовлеченных в регулирование половой активности и сексуального поведения. Таким образом, незрелые мальчики становятся молодыми людьми с активной спермой и выраженным интересом к особям противоположного пола, половой активности и процессу размножения.

Анаболические и нерепродуктивные функции тестостерона. Т имеет широкий спектр общих анаболических эффектов на клетки и ткани организма, которые не обязательно связаны с мужственностью. Андрогены увеличивают анаболизм в большинстве типов тканей, усиливая синтез белков и стимулируя рост. Увеличение уровня Т у подростков усиливает рост костей и депонирование кальция, увеличивает мышечную массу, активируя синтез белков. Однако пиковые уровни Т у мальчиков-подростков вызывают закрытие эпифизарных пластин кости, таким образом заканчивая рост кости. Прочие нерепродуктивные эффекты тестостерона

включаются в увеличении размера почек и формировании эритроцитов в костном мозгу. Большие дозы Т используют, чтобы стимулировать рост тканей у истощенных пациентов или увеличить мышечную массу у спортсменов. Однако имеются и отрицательные побочные эффекты, такие как повышенное либидо и при этом снижение фертильности (негативное влияние на процесс производства спермы), что и препятствует широкому использованию тестостерона.

Клеточные механизмы влияния тестостерона на ткани-мишени.

Клеточный механизм действия Т при осуществлении его функций соответствует общему пути для стероидных гормонов (разворот 114). В репродуктивной ткани взрослых мужчин Т проникает в ядро клетки, чтобы взаимодействовать с ядерными рецепторами андрогенов, обладающими связывающими участками двух типов – для Т и для ДНК, что инициирует активность соответствующих генов, синтез иРНК и белков, опосредующих эффекты Т. В развивающемся мозгу перед связыванием с рецептором Т сначала преобразуется в эстроген ферментом ароматазой мозга. В определенных тканях организма в период полового созревания и половой зрелости Т сначала преобразуется в ДГТ α -редуктазой; после этого ДГТ взаимодействует с рецептором андрогенов. Сродство ДГТ к рецептору андрогена выше, чем у Т.

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СЕМЕННИКОВ РЕГУЛИРУЕТСЯ ГИПОФИЗАРНЫМИ ЛГ И ФСГ

Функции яичек контролируют ЛГ и ФСГ, два гликопротеина – гормона, синтезируемых гипофизом. ЛГ контролирует производство Т в клетках Лейдига, а ФСГ действует на клетки Сертоли, контролируя сперматогенез. Влияние ЛГ и ФСГ реализуется в несколько этапов: взаимодействие с рецепторами на цитоплазматической мембране → активация G-белков, ассоциированных с рецепторами мембраны → активация аденилатциклазы → образование цАМФ, что соответствует эффектам, оказываемым ЛГ и ФСГ на клетки-мишени (развороты 12; 114).

ЛГ контролирует клетки Лейдига и синтез тестостерона. Постоянный уровень тестостерона у половозрелых мужчин достигается использованием обратной связи тестостерона с *гипоталамусом* и *передней долей гипофиза*. Снижение уровня тестостерона стимулирует гипоталамус к увеличению синтеза *гонадотропин-рилизинг гормона* (ГРГ), который стимулирует гипофиз к высвобождению ЛГ в кровь. ЛГ стимулирует клетки Лейдига к увеличению синтеза тестостерона. Если уровень тестостерона превышает норму, та же цепочка обратной связи приведет к снижению уровней ГРГ и ЛГ, что восстановит нормальный уровень Т. Выброс ГРГ происходит порциями (*импульсами*) каждые 1–2 часа, а каждый импульс продолжается несколько минут. Изменение уровня Т влияет на частоту и интенсивность выбросов ГРГ. Импульсный способ выброса ГРГ критически важен для ЛГ, поскольку постоянный выброс ГРГ блокирует гипофиз, что снижает уровень ЛГ в плазме крови.

ФСГ контролирует клетки Сертоли и сперматогенез. Образование спермы в яичках в основном регулируется другим гонадотропином гипофиза – ФСГ. ФСГ оказывает трофическое действие на клетки Сертоли, стимулируя их разнообразные функции, в основном – обеспечение сперматогенеза и синтез *андроген-связывающего белка* (АСБ). Клетки Сертоли, в свою очередь, синтезируют пептидный гормон *ингибин*, который действует на гипофиз, снижая производство ФСГ по принципу обратной связи. На самом деле ингибин может рассматриваться как возможный мужской контрацептив, поскольку его высокие дозы приводят к снижению уровня ФСГ, а значит – производства сперматозоидов. ЛГ тоже важен для сперматогенеза, но его эффекты ограничиваются уровнем производства тестостерона, стимулирующего функциональную активность клеток Сертоли (разворот 151).

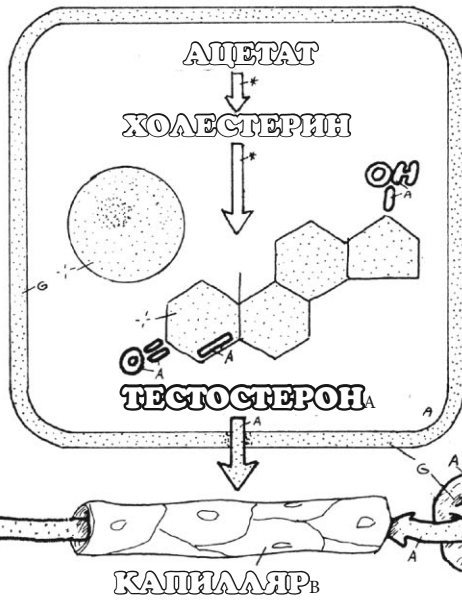
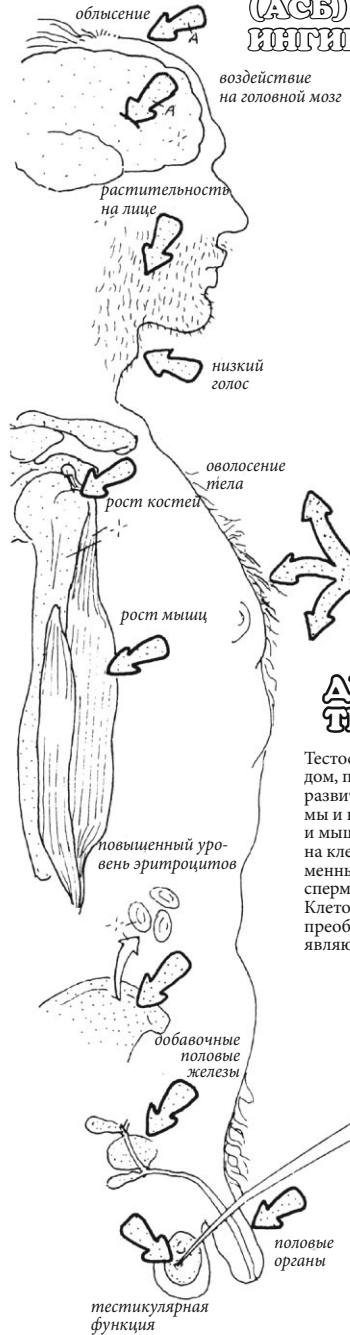
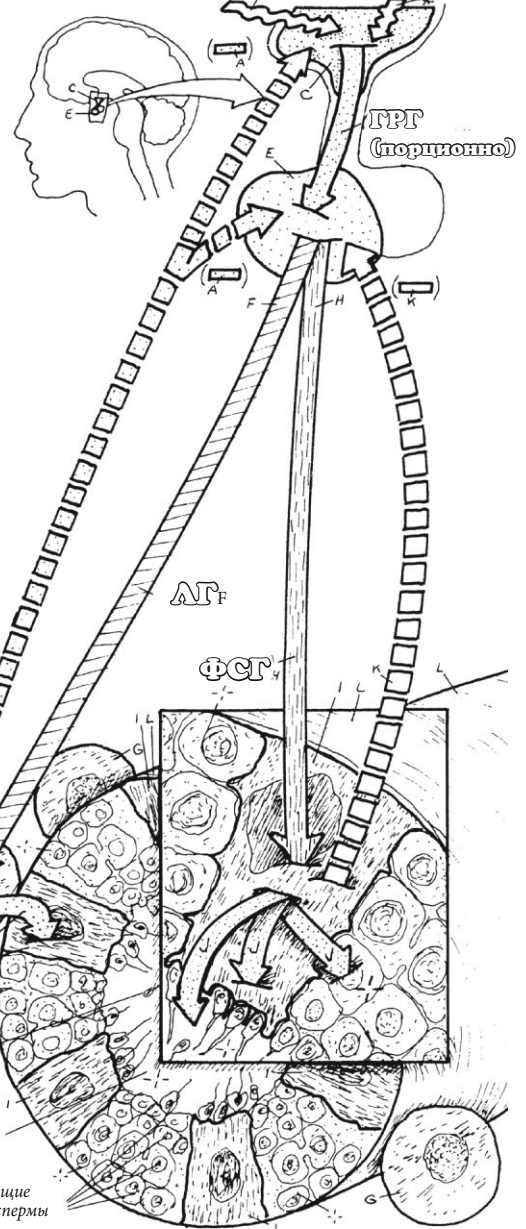
ЗАДАНИЯ: Используйте красный для В и темный цвет для С.

1. Начните с действия тестостерона (А), что показывают три стрелки, отходящие от внутренней клетки (G) в центре страницы (справа).
2. Следуйте названиям сверху страницы.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЯИЧЕК

ГИПОТАЛАМУС:
ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОН
ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА:
ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩИЙ ГОРМОН (ЛГ);
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ КЛЕТКА
(ЛЕЙДИГА)
Фолликулостимулирующий
ГОРМОН (ФСГ)
КЛЕТКА СЕРТОЛИ
АНДРОГЕН-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК
(АСБ)
ИНГИБИН

ЭМОЦИИ **СТРЕСС**



ДЕЙСТВИЕ ТЕСТОСТЕРОНА

Тестостерон (Т), главный андроген семенников, является стероидом, получаемым из холестерина в клетках Лейдига, способствует развитию и функционирования мужской репродуктивной системы и вторичных половых признаков, включая большую костную и мышечную массу, а также оказывает анаболические эффекты на клетки организма. Непосредственное высвобождение Т в семенные каналы стимулирует функции клеток Сертоли: процесс сперматогенеза, созревания и выживания сперматозоидов. Клеточные эффекты Т проявляются непосредственно или путем преобразования в эстроген, или в дигидрокситестостерон (ДГТ), являющийся более мощным андрогеном.

СЕМЕННОЙ КАНАЛЕЦ

СПЕРМАТОГЕНЕЗ

Производство Т клетками Лейдига регулируется гипофизарным ЛГ по принципу обратной связи. Высокий уровень Т ингибирует секрецию ЛГ, а низкий – стимулирует его. Образование спермы регулируется также гипофизарным ФСГ. ФСГ стимулирует клетки Сертоли, которые функционально поддерживают процесс формирования спермы и синтезируют андроген-связывающий белок (АСБ). Этот белок обеспечивает высокий уровень Т в трубочках, где формируется и созревает сперма. Уровень ФСГ регулируется пептидным гормоном ингибином, синтезируемым клетками Сертоли. Так, низкий уровень ФСГ снижает количество ингибина, что увеличивает производство ФСГ по принципу обратной связи, и наоборот. Пептидный гормон гипоталамуса ГРГ характеризуется периодическим высвобождением и регулирует уровень ФСГ и ЛГ. ГРГ влияет на уровень Т по принципу обратной связи, регулируя также и другие психические или физиологические связи мозговых центров с железами.

В редких случаях, обычно из-за опухолей гипоталамуса или гипофиза, маленькие мальчики демонстрируют чрезмерно раннюю половую зрелость. Повышенный Т вызывает необычайно раннее половое развитие и появление мужских вторичных половых признаков, а также чрезмерный рост мышц (таких мальчиков традиционно сравнивают с Гераклом). Человек в итоге вырастает приземистым крепшом, поскольку преждевременно закрываются эпифизарные пластинки.

Аномально низкий уровень Т может быть вызван недостаточным развитием желез, главным образом из-за гипофизарного расстройства. У евнухов яички и клетки Лейдига отсутствуют; иногда говорят об евнухоидизме в отношении тех, у кого семенники недоразвиты с детства. Низкий уровень Т препятствует развитию мужских вторичных половых признаков. Евнухи женоподобны, но при этом склонны быть высокими, с длинными конечностями, из-за позднего закрытия эпифизарных пластин в длинных костях скелета.



Яичник выполняет две функции: (1) образование, развитие и высвобождение яйцеклетки (яйца); и (2) синтез женских половых гормонов: эстрогена и прогестерона.

ЯИЧНИК ПОМОГАЕТ ФОРМИРОВАНИЮ, РАЗВИТИЮ И ВЫСВОБОЖДЕНИЮ ЯЙЦЕКЛЕТКИ

Ооциты формируются только пренатально и находятся в фолликулах. В яичниках развивающегося женского эмбриона клетки оогонии пролиферируют митозом, формируя миллионы *первичных ооцитов*, после чего прекращают делиться. Это существенное отличие от мужчин, у которых сперматогонии непрерывно делятся начиная с наступления половой зрелости и до старости. Эмбриональные ооциты начинают процесс мейоза, но затем останавливаются на стадии профазы, оставаясь в таком "замороженном состоянии" на момент рождения и в детстве, вплоть до наступления половой зрелости, когда деление может быть возобновлено. Каждый первичный ооцит окружен тонким слоем *гранулезных клеток*, формируя *первичный или примордиальный фолликул*. Фолликулярные клетки важны для организации питания, развития ооцитов и их подготовке к оплодотворению.

Большинство фолликулов и их ооциты оказываются утрачены к моменту половой зрелости. Изначально число первичных фолликулов составляет 3 миллиона на эмбриональный яичник. Это число уменьшается до примерно 1 миллиона к моменту рождения и до 100000 к моменту наступления половой зрелости, что указывает на потерю более 95% клеточного материала. Этот эффект называют атрезией, и он может происходить в виде апоптоза. Атрезия непрерывно продолжается в зрелости, так что в 40 лет остается менее 1000 фолликулов, а к 50 годам в яичниках не обнаруживаются ни одного первичного фолликула или ооцита. Потеря первичных фолликулов является главной причиной *менопаузы*, характеризующейся прекращением менструальных циклов и детородных функций женщин старше пятидесяти. Поскольку всего менее 500 яйцеклеток будут высвобождены женщиной за весь период репродуктивного возраста (15–50 лет), атрезия не является чем-то значительным. Но старение яйцеклеток и фолликулов может лежать в основе отклонений развития плода, в том числе таких, как синдром Дауна.

ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ И ЛЮТЕИНОВАЯ ФАЗА ЦИКЛА

Развитие и высвобождение яйцеклетки происходит циклически.

В отличие от процесса производства спермы семенниками, который происходит непрерывно, созревание и высвобождение яйцеклеток в яичниках зрелых женщин происходит циклически с 28-дневным интервалом. Во время каждого цикла один ооцит (как правило, именно один) проходит стадии развития, а получающаяся яйцеклетка оказывается высвобожденной в середине цикла (день 14). Около 1% циклов вызывают развитие множественных ооцитов и овуляций, что приводит к рождению близнецов, в т.ч. у некоторых матерей бывают тройни, четверни и т.д. Яичниковый цикл является физиологической основой менструального цикла (разворот 154).

В фолликулярной фазе фолликул созревает, формируются тека и гранулезные клетки, а также заполненная жидкостью фолликулярная полость. В начале каждого 28-дневного цикла начинают развитие несколько первичных фолликулов. Неделю спустя остается только один – *доминантный фолликул*, который продолжает развиваться, в то время как другие регрессируют. В доминантном фолликуле клетки делятся, формируя несколько слоев *гранулезных клеток*, окружающих ооцит. Позже вокруг гранулезных клеток формируется другой слой, тека-клетки, клетки основной ткани с *базальной мембраной*. Гранулезные клетки формируют впадину вокруг ооцитов, названную *полостью фолликула*, которая заполнена *фолликулярной жидкостью*; эта жидкость богата определенными белками, гормонами и *гиалуроновой кислотой*, представляющей из себя липкое вещество. Тека и гранулезные клетки вырабатывают

эстроген, женский половой гормон, высвобождаемый соответственно, в кровь и фолликулярную полость. Полностью зрелый граафов фолликул достигает размера приблизительно 2 см. Развитие фолликула во время фолликулярной фазы регулируется гонадотропинами ФСГ и ЛГ. ФСГ требуется для быстрого увеличения числа клеток. ЛГ стимулирует выработку и высвобождение эстрогена. У тека-клеток много ЛГ-рецепторов. Эстроген также помогает развитию фолликула.

Zona pellucida и яйцевой бугорок окружают ооцит. В граафовом пузырьке ооцит окружен зоной прозрачного желеобразного вещества *Zona pellucida* (в русском языке используют термин "блестящая оболочка"). Эта зона, в свою очередь, окружена тонким слоем гранулезных клеток, которые формируют *яйцевой бугорок*, сливающийся с основной массой гранулезных клеток. Ооцит и его мембраны экспонированы в фолликулярную жидкость, что способствует обеспечению развития яйца. К 12–13 дням цикла ооцит, наряду с окружающими его слоями клеток, может быть обнаружен плавающим в жидкости, заполняющей полость фолликула.

Всплеск уровня ЛГ и внутренние изменения фолликула приводят к овуляции. На 14-й день (середина цикла) граафов пузырек выпячивается из ослабленной оболочки, что приводит к ее прорыву и высвобождению ооцита, вместе с фолликулярными клетками и фолликулярной жидкостью в брюшную полость вблизи *фаллопиевой трубы*. Этот процесс называется *овуляцией*. Овуляция вызвана увеличившимся давлением фолликулярной жидкости и лизисом фолликулярной стенки, что сопровождается выбросом гистамина, простагландинов и протеолитических ферментов, а также кровотечениями из места, где находился фолликул до овуляции. Всплеск ЛГ, продолжающийся 2–3 дня, стимулирует овуляцию. Этот всплеск и периодические изменения уровней ЛГ и ФСГ в цикле контролируются гонадотропин-рилизинг гормоном (ГРГ) гипоталамуса, а также обратной связью, обеспечиваемой эстрогеном и прогестероном (разворот 155).

Формирование и секреция желтого тела знаменует лютеиновую фазу. После овуляции, оставшиеся фолликулярные клетки формируют желтое тело (лат. *corpus luteum*), которое в основном секретировало прогестерон и некоторое количество эстрогена, продолжая свой рост не менее недели, достигая зрелости (*зрелое желтое тело*). Формирование желтого тела и его рост стимулируются прежде всего гипофизарным ЛГ, хотя ФСГ тоже необходим. Если яйцеклетка оплодотворена и формируется эмбрион, ЛГ-подобный гормональный сигнал эмбриона, обусловленный хорионическим гонадотропином человека (ХГТЧ, разворот 157) стимулирует рост желтого тела и выработку им большего количества прогестерона и эстрогена, необходимых для наступления беременности. Без оплодотворения и ХГТЧ желтое тело дегенерирует, превращаясь в атретическое тело (белое тело).

РОСТ, СОЗРЕВАНИЕ ЯЙЦЕКЛЕТКИ И ПОСЛЕДНИЕ КЛЕТОЧНЫЕ ДЕЛЕНИЯ НА ЭТОЙ СТАДИИ

На ранней стадии фолликулярной фазы первичный ооцит возобновляет мейотическое деление, увеличиваясь в размере. Высокие концентрации гормонов и ростовых факторов в фолликулярной жидкости способствуют развитию яйцеклетки. Первое мейотическое деление завершается до момента первой овуляции, формируя в итоге вторичный ооцит и *полярное тельце* (клетку). Вторичный ооцит получает половинный набор хромосом и всю цитоплазму, в то время как полярное тельце, наряду с половинным набором хромосом, получает немного цитоплазматического объема. Перед овуляцией вторичный ооцит начинает второе мейотическое деление, останавливаясь на стадии метафазы, когда происходит овуляция. После оплодотворения яйцеклетка завершает второй цикл мейотического деления, образуя зрелый гаплоидный *женский пронуклеус* и второе полярное тельце. Первое полярное тельце также может в это время делиться, так что получаются три клетки, находящиеся вместе.

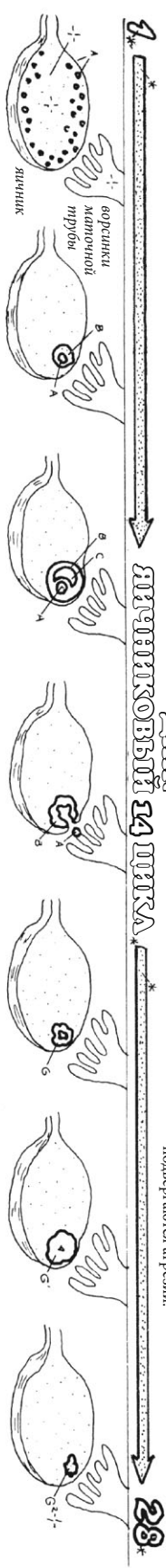
ЗАДАНИЯ: Используйте желтый для G. Везде используйте светлые цвета.

1. Начните с диаграммы справа вверху, раскрасив 2 миллиона "яиц".

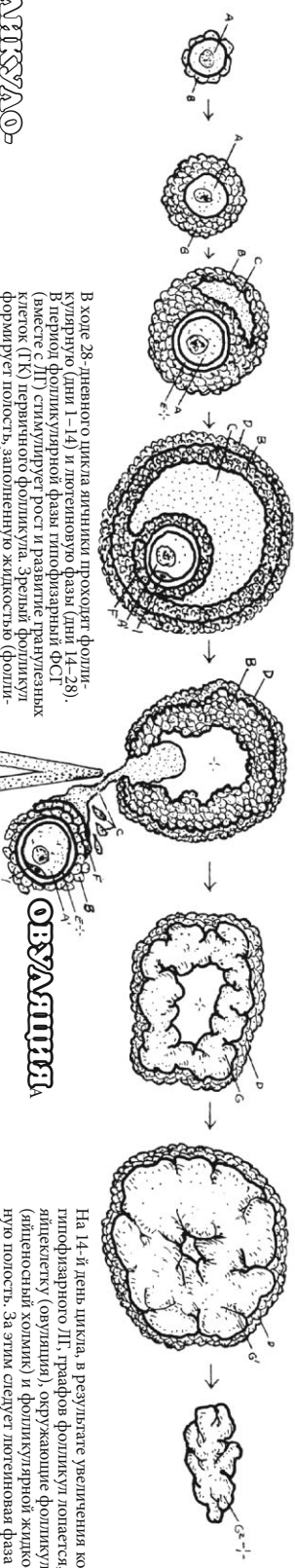
2. Раскрасьте фолликулостимулирующий гормон (F) и развитие одного фолликула, начиная с первичного фолликула (1). На 14-й день цикла раскрасьте лютеинизирующий гормон (L) и развитие желтого тела (G).

3. Раскрасьте этапы оогенеза внизу.

ПЕРВИЧНЫЙ ООЦИТ А
ПРИМУЛЬТИПЛЕ КАЛЕНЖИ
ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЖИЗНЬ СОС
ТЕКАЛЬНЫЕ КАЛЕНЖИ
ЗОНА РЕЦИССИДА
ЛИЦЕВОЙ БУЛОРОК
ВТОРИЧНЫЙ ООЦИТ (ЯЙЦО) А'



ПЕРВИЧНЫЙ ФОЛЛИКУЛА → **СОЗРЕВАЮЩИЙ ФОЛЛИКУЛА** → **СРЕДНИЙ ФОЛЛИКУЛА** → **ВЗРЫВШИСЯ ФОЛЛИКУЛА** → **ЖЕЛТОЕ ТЕЛО** → **СРЕДНОЕ ЖЕЛТОЕ ТЕЛО** → **АНДЕРИЦЕВОЕ ЖЕЛТОЕ ТЕЛО**



ФОЛЛИКУЛА-СИМУЛЯЦИЯ ГОРМОН

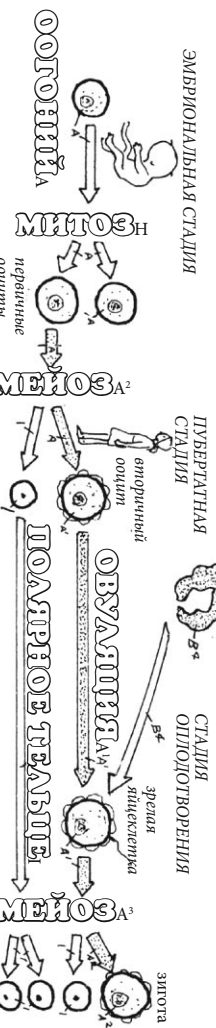
В ходе 28-дневного цикла яйцеклетка проходит фолликулярную (дни 1-4) и лютеиновую фазы (дни 5-28). В период фолликулярной фазы типичны следующие процессы: (1) стимулирует рост и развитие примордиальных клеток (1) первичного фолликула. Зревший фолликул формирует полость, залитую жидкостью (фолликулярная полость с фолликулярной жидкостью) и становится жидкой текой клеток. Гранулезные клетки проникают в стратум коровика. Гранулезные клетки на этой стадии развития превращаются во вторичный ооцит, окруженный особой зоной - Zona pellucida - и слоем фолликулярных клеток вокруг него (яичевого оболочка).

АДРЕНАЛЬНЫЕ ГОРМОНЫ

На 14-й день цикла, в результате увеличения количества гипофизарного ЛГ, графов фолликул лопается, высвобождая яйцеклетку (овуляция), окружающие фолликулярные клетки (яичевооциты) и фолликулярной жидкостью в брюшную полость. За эти дни следует лютеиновая фаза (дни 14-28), в ходе которой остатки зрелого фолликула формируют желтое тело, продолжающее расти еще неделю и вырабатывать значительные количества прогестерона и немного эстрогена, отвечающего на сигнал ЛГ. В отсутствие оплодотворения желтое тело деградирует, превращаясь в инертную массу адипогенного тела (белого тела).

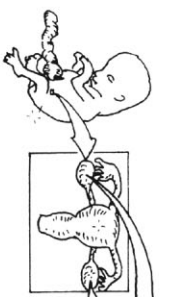
1^я СТАДИЯ → **2^я СТАДИЯ** → **3^я СТАДИЯ** → **4^я СТАДИЯ** → **5^я СТАДИЯ** → **6^я СТАДИЯ** → **7^я СТАДИЯ** → **8^я СТАДИЯ** → **9^я СТАДИЯ** → **10^я СТАДИЯ** → **11^я СТАДИЯ** → **12^я СТАДИЯ** → **13^я СТАДИЯ** → **14^я СТАДИЯ** → **15^я СТАДИЯ** → **16^я СТАДИЯ** → **17^я СТАДИЯ** → **18^я СТАДИЯ** → **19^я СТАДИЯ** → **20^я СТАДИЯ** → **21^я СТАДИЯ** → **22^я СТАДИЯ** → **23^я СТАДИЯ** → **24^я СТАДИЯ** → **25^я СТАДИЯ** → **26^я СТАДИЯ** → **27^я СТАДИЯ** → **28^я СТАДИЯ**

СТАДИИ ООГЕНЕЗА



46 ХРОМОСОМ

23 ХРОМОСОМЫ



Каждый яичник женского забрюшина содержит миллион потенциальных яйцеклеток, каждая из которых расположена в первичном фолликуле. После рождения 95% этих клеток элиминируются в ходе атрезии. С момента наступления половой зрелости и до 50 лет в ходе овуляции выделяется около 400 яйцеклеток, всего 12 раз в год, и так в течение 35 лет. Остальные клетки подвергаются атрезии.

В женском эмбрионе оогонии пролиферируют и делятся митозом, образуя диплоидные первичные ооциты, которые затем проходят мейоз с тем, чтобы образовывать гаплоидную яйцеклетку (яйцо). При этом мейоз останавливается на стадии профазы, возобновляясь по достижению половой зрелости, когда яичники становятся функционально активными. Вторичный ооцит образуется непосредственно перед овуляцией. Из двух вторичных ооцитов, один образован малым и нефункциональным полярным телом, а другой превращается в крупное яйцо, предназначенное для овуляции. Второе мейотическое деление начинается после оплодотворения, в ходе которого образуются женский протонуклеус и третья полярное тело.

Эстрогены и прогестерон – гормоны яичников, которые являются стероидными производными холестерина. Эстрадиол является наиболее мощным из секретируемых эстрогенов, у него имеются две гидроксильные группы. Прогестерон же характеризуется наличием двух кетогрупп. Являясь женскими половыми гормонами, они регулируют многие аспекты репродуктивной функции женщин, сексуальность и вторичные половые признаки.

Гранулезные и тека-клетки принимают участие в секреции эстрогенов. У приматов эстроген может производиться как *гранулезными*, так и *тека-клетками* фолликулов яичников. Слой тека-клеток пронизан сосудами, что облегчает проникновение из плазмы крови холестерина, используемого для синтеза эстрадиола, высвобождаемого также в кровотоки. Слой гранулезных клеток не содержит сети сосудов. Таким образом, эти клетки не имеют доступа к холестерину в плазме крови, поэтому обращают в эстрадиол андрогенные предшественники, диффундирующие через тека-клетки. Эстроген гранулезных клеток поступает в полость фолликула, стимулируя рост яйцеклетки. Выработка эстрогена гранулезными клетками стимулируется гипофизарными ЛГ и ФСГ.

Циклические изменения секреции эстрогена и прогестерона. В ходе *фолликулярной фазы* выработка эстрогена усиливается, по мере того как пролиферируют клетки фолликулов. Пик выработки эстрогена приходится на 12-й—13-й день менструального цикла. После овуляции выработка эстрогена снижается из-за трансформации фолликула в желтое тело, но секреция эстрогена продолжается вплоть до третьей или четвертой недели. Выработка прогестерона увеличивается после овуляции, когда ЛГ стимулирует образование желтого тела. *Лютеальные клетки* желтого тела являются источником прогестерона, при этом имеют рецепторы к гонадотропинам ЛГ и ФСГ, оба из которых необходимы для обеспечения секреции женских половых гормонов. Пик секреции прогестерона приходится на середину лютеиновой фазы цикла (20–22-й день), после чего снижается. Наименьший уровень выработки эстрогена и прогестерона наступает в отсутствие успешного оплодотворения. Беременность способствует сохранению желтого тела и характеризуется усилением выработки эстрогена и прогестерона.

ЭНДОМЕТРИЙ МАТКИ ДЕМОНСТРИРУЕТ МЕСЯЧНЫЙ ЦИКЛ

Основная функция эстрогена и прогестерона в репродуктивной системе женщин распространяется на *эндометриальную выстилку слизистой матки* в месте, которое является точкой имплантации эмбриона. Готовясь к имплантации, эндометрий претерпевает циклические изменения, наращивая толщину слоя, чтобы принять и разместить эмбрион. В случае отсутствия успешного оплодотворения яйцеклетки, результаты изменений в эндометрии аннулируются. Циклические изменения эндометрия происходят в результате изменения уровней эстрогена и прогестерона в плазме крови, повторяя ход менструального цикла.

Эстроген вызывает пролиферацию и утолщение эндометрия. Эстроген стимулирует клетки базального слоя эндометрия к размножению, образуя толстый слизистый слой и множество *эндометриальных (маточных) желез*, снабженных развитой кровеносной системой, состоящей из *спиральных артерий и вен*. Данные события охватывают *пролиферативную* фазу эндометриального цикла (дни 6–14). К моменту овуляции эндометрий полностью развит, имея в толщину 5 мм. Слой гладкомышечной ткани *миометрий*, расположенный под эндометрием, менее подвержен изменениям.

Прогестерон вызывает секрецию эндометриальных желез. После овуляции увеличивается уровень прогестерона, производимого желтым телом, который стимулирует маточные железы к выработке секрета, богатого белками и гликогеном, который важен для выживания и обеспечения эмбриона в ходе предварительной имплантации, внедрения и для выживания внедрившегося эмбриона. Эту часть внутриматочного цикла, вызванного действием прогестерона, называют *секреторной фазой*, которая длится в течение нескольких дней (14–28 дни цикла). Прогестерон необходим для успешного протекания беременности.

Менструация вызвана отторжением и удалением эндометрия в ходе кровотечения. В отсутствие успешного оплодотворения гормональные

сигналы, которые выделял бы эмбрион, для выживания желтого тела – т.е., хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), – не поступают. Наступает регресс желтого тела, снижается секреция эстрогена и прогестерона на поздней стадии секреторной фазы. Это ослабляет внутреннюю оболочку матки, уменьшает кровоток, вызывая местный кислородный дефицит (*ишемическая фаза*). На 28-й день цикла эндометрий начинает разрушаться. Остатки эндометрия наряду с небольшим количеством крови составляют *менструальный поток* (менструацию). Эта *менструальная фаза* длится приблизительно пять дней. Рост фолликула и увеличение выработки эстрогена во время следующей фолликулярной фазы заканчивают менструальную фазу и начинают следующую пролиферативную фазу. Хотя менструальная фаза – последняя фаза внутриматочного цикла, в соответствии с событиями овариального цикла, это обычно представлено как первая фаза (дни 1–5).

Менархе и менопауза. Менструальные циклы начинаются при наступлении половой зрелости девочек (*менархе*), первая менструация происходит обычно в возрасте 12–13 лет. Самые первые циклы обычно протекают без овуляции. В возрасте пятидесяти лет менструальные циклы, как правило, прекращаются (*менопауза*). Этот эффект – результат истощения овариальных фолликулов, и он сигнализирует о конце естественных репродуктивных функций женского организма, хотя и не обязательно – половой жизни. При этом менструальные циклы не происходят во время беременности и у большинства женщин, кормящих грудью.

ДРУГИЕ ЭФФЕКТЫ ЭСТРОГЕНА И ПРОГЕСТЕРОНА

Влияния на маточную трубу, миометрий, лактацию и регуляцию обратной связи. В маточной трубе эстроген стимулирует развитие обширных ворсин и ресничек на слизистой оболочке, которые необходимы для обеспечения транспорта яйцеклетки и новообразованного эмбриона. Во время беременности эстроген стимулирует рост утробной гладкомышечной массы (*миометрий*), которая задействована при родах и обеспечивает схватки (разворот 158). Эстроген и прогестерон стимулируют рост млечных желез и поддерживают кормление грудью, стимулируя лактацию (разворот 159). Эстроген главным образом ответствен за эффекты в виде отрицательных или положительных откликов на гормоны гипоталамуса, вовлеченного в регуляцию его секреции (разворот 155). В головном мозге и некоторых других тканях, которые являются мишенями мужских половых гормонов андрогенов, эстроген выступает как истинный внутриклеточный гормон, опосредующий андрогенные эффекты, поскольку андрогены конвертируются в эстрогены ферментом ароматазой.

Эстроген определяет наступление половой зрелости и вторичные половые признаки женского типа. В период наступления половой зрелости эстроген (наряду с андрогенами надпочечников) стимулирует депонирование кальция в костях и рост, вызывает рост матки, влагалища, маточных труб, а также млечных желез. Эстроген определяет развитие вторичных половых признаков женского типа у девочек и далее на протяжении половозрелого периода жизни. Они включают в себя нежную кожу, увеличенный слой подкожной жировой клетчатки, особенно в груди и ягодицах, приводя к оформлению фигуры со зрелыми женскими формами. Кроме того, эстрогены вызывают рост широкого таза и закрытие эпифизарных пластин длинных костей. Некоторые вторичные половые признаки женского типа, такие как высокий голос, узкие плечи, тонкая кость и небольшая мышечная масса, а также отсутствие бороды и волос на теле, формируются по причине отсутствия в организме андрогенов.

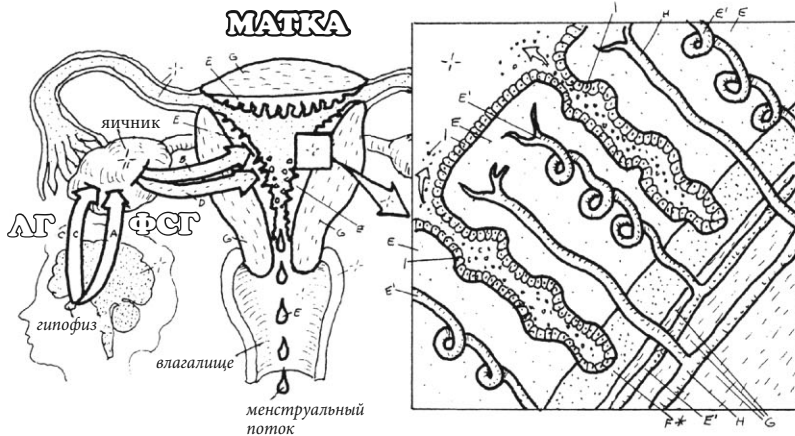
Возможно, эстрогены у женщин препятствуют возрастным заболеваниям. Сердечные приступы из-за острой окклюзии сосудов и аномального обмена холестерина редки у женщин репродуктивного возраста, но резко учащаются после менопаузы ввиду недостатка эстрогенов. Эстрогены в головном мозге способны снижать проявления болезни Альцгеймера. Эстрогеновый дефицит обуславливает выраженный скачок в подверженности остеопорозу и сложным переломам, характерным для престарелых женщин. Заместительная терапия эстрогенами способна существенно отдалить эти старческие проявления.

ЗАДАНИЯ: Используйте те же цвета для ФСГ (А) и ЛГ (С), как на предыдущей странице. Используйте красный цвет для Е, синий для Н.

1. Начните с нижней схемы и следуйте вкладу ФСГ в менструальный

цикл и рост фолликулярных клеток на карте половых гормонов. Затем раскрасьте ЛГ и лютеальную фазу цикла.

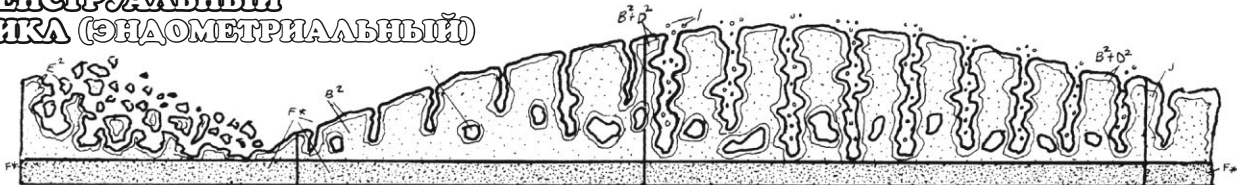
2. Перейдите к верхнему углу и раскрасьте диаграмму с изображением матки. Отметьте цветом увеличение толщины стенок матки.



ЭНДОМЕТРИЙ^Е
БАЗАЛЬНЫЙ СЛОЙ^Е
МИОМЕТРИЙ^С
СПИРАЛЬНАЯ АРТЕРИЯ^{Е'}
ВЕНА^Н
МАТОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА^И

Грушевидная матка связана с маточными трубами дорсально, а с влагалищем вентрально – через шейку матки. Стенка матки состоит из двух слоев, мышечного миометрия и слизистого эндометрия. Последнее – эпителий, состоящий из постоянного базального слоя и функционального слоя, который циклически восстанавливается и отторгается. В оболочке матки находятся эндометриальные железы, спиральные артерии, вены и поверхностный эпителий.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ (ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫЙ)



1 МЕНСТРУАЛЬНАЯ ФАЗА^{Е'}

За первые пять дней овариального цикла разрушается функциональная оболочка матки, и клеточные остатки, смешанные с кровью, образуют менструальный поток.

6 ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ ФАЗА^{В'}

В период между днями 6–14 (пролиферативная фаза), в ответ на стимуляцию эстрогеном, восстанавливается оболочка матки, формируются железы и восстанавливается кровоснабжение.

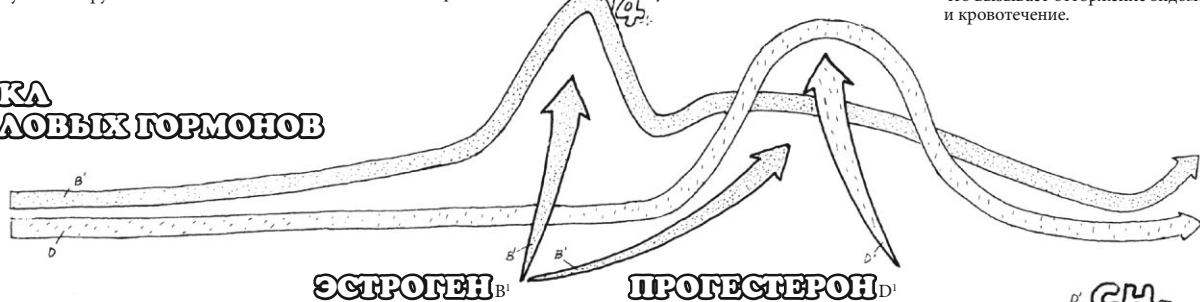
14 СЕКРЕТОРНАЯ ФАЗА^{Д'}

После овуляции, в ответ на стимулы прогестерона, эндометриальные железы секретируют утробную жидкость, необходимую для эмбрионального развития и успешной имплантации.

ИШЕМИЧЕСКАЯ ФАЗА^С 27–28

Без оплодотворения концентрация эстрогена, прогестерона и эффективность внутриматочного кровотока уменьшаются (ишемическая фаза), что вызывает отторжение эндометрия и кровотечение.

ЦИКЛ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

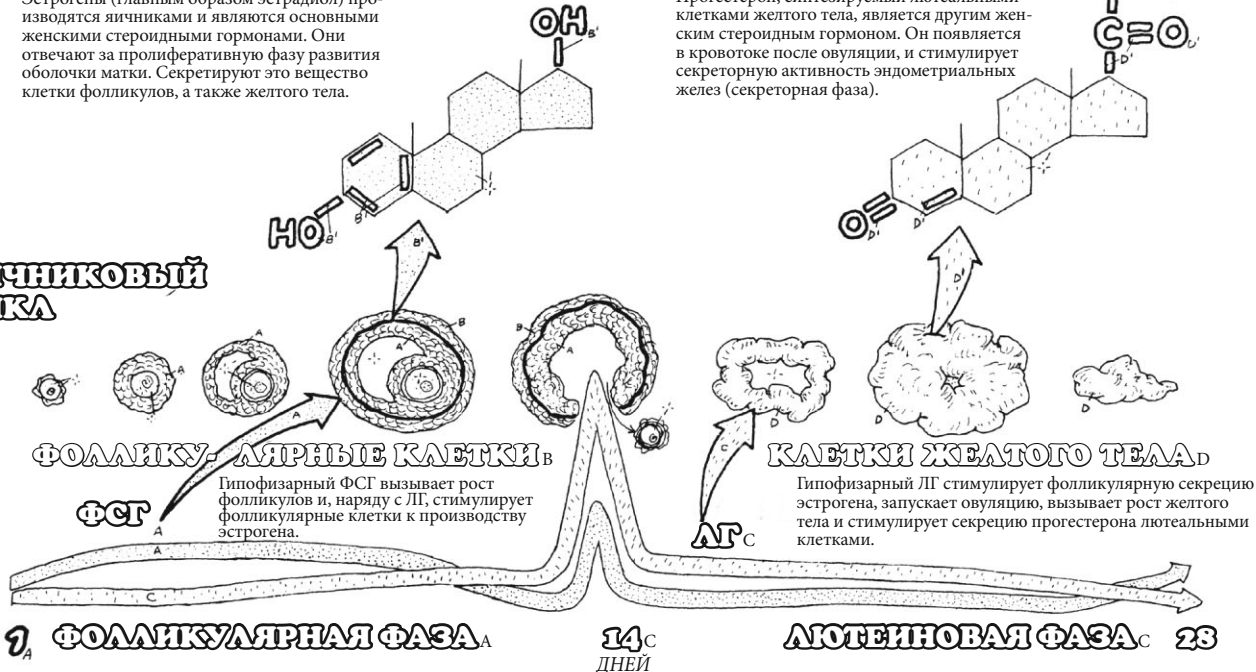


Эстрогены (главным образом эстрадиол) производятся яичниками и являются основными женскими стероидными гормонами. Они отвечают за пролиферативную фазу развития оболочки матки. Секретируют это вещество клетки фолликулов, а также желтого тела.

Прогестерон, синтезируемый лютеальными клетками желтого тела, является другим женским стероидным гормоном. Он появляется в кровотоке после овуляции, и стимулирует секреторную активность эндометриальных желез (секреторная фаза).



ЯИЧНИКОВЫЙ ЦИКЛ



ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ КЛЕТКИ^В

Гипофизарный ФСГ вызывает рост фолликулов и, наряду с ЛГ, стимулирует фолликулярные клетки к производству эстрогена.

КЛЕТКИ ЖЕЛТОГО ТЕЛА^Д

Гипофизарный ЛГ стимулирует фолликулярную секрецию эстрогена, запускает овуляцию, вызывает рост желтого тела и стимулирует секрецию прогестерона лютеальными клетками.

1_А ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ФАЗА^А

14_С ДНЕЙ

ЛЮТЕИНОВАЯ ФАЗА^С 28

В семенниках процессы сперматогенеза и выработки тестостерона протекают непрерывно и на постоянной основе. В противоположность этому *яичники* характеризуются циклической активностью. Таким образом, образование фолликулов, включая рост яйцеклетки, овуляцию, а также формирование и регресс желтого тела, происходят последовательно в рамках одного цикла, который затем повторяется. Аналогично секреция овариальных гормонов *эстрогена* и *прогестерона* следует циклической картине, эстроген, появляющийся в фолликулярной фазе, продолжается прогестероном в лютеиновой фазе (разворот 154). Продолжительность овариального цикла у зрелой женщины составляет в среднем 28 дней. Циклы начинаются по достижении половой зрелости и могут прерываться только во время беременности и кормления грудью, если, конечно, женщина ничем не болеет, и прекращаются после достижения пятидесяти с небольшим лет. Здесь мы рассмотрим, как овариальные гормоны, предшествующие гипофизарные гонадотропины и гипоталамус взаимодействуют, чтобы гарантировать организованную операцию овариального цикла.

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ

Гипофизарные гонадотропины ЛГ и ФСГ непосредственно регулируют фолликулярную и лютеальную функции. Передняя доля гипофиза вырабатывает два гормона-гонадотропина, которые регулируют активность яичников: *фолликулостимулирующий гормон* (ФСГ) и *лютеинизирующий гормон* (ЛГ). Гонадотропины – гормоны гликопротеиновой природы, секретируемые базофильными гонадотрофами. ЛГ и ФСГ необходимы для функционирования яичников, хотя каждый может действовать на различных фазах цикла. ФСГ важен для пролиферации и роста гранулезных клеток, на ранней стадии фолликулярной фазы и позже – для увеличения числа тека-клеток.

ЛГ, однако, стимулирует выработку эстрогена клетками фолликулов, а также стимулирует овуляцию и рост желтого тела и секрецию им прогестерона и эстрогенов. Гонадотропины оказывают свое действие на гранулезные и тека-клетки, взаимодействуя с их рецепторами на цитоплазматической мембране, действуя через G-белок → аденилатциклазу → цАМФ (развороты 12; 114). У молодых гранулезных клеток главным образом экспрессируются рецепторы к ФСГ, но зрелые клетки также имеют рецепторы к ЛГ. У формирующихся позже тека-клеток присутствуют оба вида рецепторов: к ЛГ и ФСГ.

Пульсирующий характер высвобождения ГТРГ гипоталамусом управляет гипофизарными ЛГ и ФСГ. Секрецию ЛГ и ФСГ определяет *гонадотропин-рилизинг гормон* (ГРГ), пептидный гормон головного мозга, вырабатываемый гипоталамусом. ГРГ синтезируется нейронами гипоталамуса, которые высвобождают ГРГ из терминалей аксонов в *гипофизарные портальные капилляры* для быстрой и прямой поставки к гонадотропным клеткам передней доли гипофиза. Рецепторы ГРГ можно обнаружить на цитоплазматической мембране гонадотрофов. Действие ГРГ осуществляется с использованием механизма цАМФ.

Высвобождение ГРГ происходит в виде почасовых импульсов. Чтобы увеличить секрецию гонадотропина, возможно увеличение емкости импульса ГРГ (амплитуда импульса) или увеличение частоты импульсов, и наоборот. Высвобождение ЛГ, как известно, происходит в виде импульса, который осуществляется вскоре после каждого выброса ГРГ. Высвобождение ФСГ носит менее пульсирующий характер и происходит более медленно. Частота и амплитуда пульса ГРГ находятся под контролем двух механизмов: гипоталамические ‘часы’, которые определяют полную продолжительность цикла и выбирают время для крупных событий в рамках овариального цикла, и контроль эстрогенами гипоталамуса по принципу отрицательной обратной связи.

ЭСТРОГЕНЫ КОНТРОЛИРУЮТ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ГРГ ПО ПРИНЦИПУ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Отрицательная обратная связь в начале цикла. Низкий уровень эстрогена в завершающий период менструального цикла стимулирует в рамках *отрицательной обратной связи* гипоталамус к тому, чтобы увеличить высвобождение ГРГ. Это ведет к тому, что увеличивается продукция ФСГ и ЛГ гипофизом. Уровень ФСГ возрастает резко с первых дней, оставаясь повышенным на протяжении большей части фолликулярной фазы. ЛГ демонстрирует постепенное увеличение концентрации. ФСГ и ЛГ стимулируют рост фолликула и выработку эстрогенов. На 13-й день цикла титр эстрогенов максимален, а концентрации ФСГ и ЛГ снижаются, поскольку эстроген оказывает ингибирующее действие по принципу отрицательной обратной связи.

Положительная обратная связь в середине цикла. На этой стадии включается в действие новый механизм – положительной обратной связи: высокая концентрация эстрогена приводит к существенному увеличению уровня ЛГ (всплеск ЛГ) и умеренному повышению количества ФСГ. Детальный механизм того, каким образом отрицательная обратная связь в середине цикла трансформируется в положительную, до конца неизвестен. Повышенный уровень эстрогенов увеличивает частоту высвобождающихся ГРГ импульсов и, возможно, аффинность рецепторов к ГРГ на поверхности гонадотропных клеток, повышая их чувствительность к волнам ГРГ. Перечисленные условия формируют основу для преовулярного всплеска секреции ЛГ, который в течение нескольких часов запускает процесс овуляции.

Возвращение отрицательной обратной связи в период лютеиновой фазы. Высокий уровень ЛГ и повышенная концентрация ФСГ в период после овуляции стимулирует рост желтого тела и выработку прогестерона, наряду с некоторыми эстрогенами. В середине лютеиновой фазы, когда возвращается механизм отрицательной обратной связи, высокие уровни эстрогена и прогестерона вызывают снижение титра ЛГ и ФСГ, что продолжается на протяжении большей части лютеиновой фазы. Если уровень эстрогена становится высоким с началом цикла, овуляции не произойдет. Данное наблюдение предопределило использование аналогов эстрогенов в составе оральных контрацептивов (разворот 161).

Ингибин гранулярных клеток яичников ингибирует выработку ФСГ. Белковый гормон *ингибин* также играет роль в регуляции функций яичников. Ингибин вырабатывается гранулярными клетками и оказывает ингибирующий эффект на гипофиз, вызывая снижение выработки ФСГ. Уровень ингибина низок на фолликулярной фазе и повышен в период лютеиновой фазы.

Дегенерация желтого тела знаменует окончание менструального цикла. Желтое тело начинает дегенерировать на 25-й день цикла. Отсутствие гормональных сигналов от имплантированного эмбриона (ХГЧ), а также сниженные концентрации ЛГ и ФСГ инициируют процесс регрессии. Множество локальных гормонов, таких как простагландины и протеолитические ферменты, стимулируют рассасывание желтого тела. Дегенерация желтого тела вызывает снижение уровней прогестерона и эстрогена, что означает завершение цикла, отторжение эндометрия и менструацию.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ ЯИЧНИКОВ

Болезнь, недоедание, тяжелый стресс и излишне эмоциональная реакция негативно влияют на процесс созревания яйцеклетки. Стресс и негативные эмоции действуют на высшие нервные центры, а через них – на гипоталамус, противодействуя плановой выработке ГТРГ. Зачастую высвобождение оказывается блокированным полностью, что приводит к снижению уровней ФСГ и ЛГ, а затем – к последовательному снижению выработки половых гормонов. В зависимости от времени переживания стресса, низкий уровень эстрогена может вызвать прерывание менструации или ее задержку (вторичная аменорея), что случается при отсутствии пролиферации эндометрия.

ЗАДАНИЯ: Используйте те же цвета, что и на предыдущей странице, для ФСГ (D), ЛГ (E), эстрогена (G) и прогестерона (H). Используйте светлые цвета для A и C.

1. Раскрасьте большую иллюстрацию в центре.
2. Раскрасьте три схемы внизу страницы. Раскрасьте только выделенные части диаграммы про уровни гормонов. Окрасьте серым цветом

ту часть процесса, в которой задействован эндометрий. Прерывистая линия на левой схеме обозначает пониженный уровень эстрогена. Обратите внимание, что жирным шрифтом очерченные линии в правой панели представляют собой прекращение секреции ФСГ и начало секреции ЛГ.

3. Раскрасьте диаграмму справа вверх.

ГИПОТАЛАМУС

ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОН (ГРГ)^В

ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА:

ФОЛЛИКУЛ-СТИМУЛИРУЮЩИЙ ГОРМОН (ФСГ)^Д

ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩИЙ ГОРМОН (ЛГ)^Е

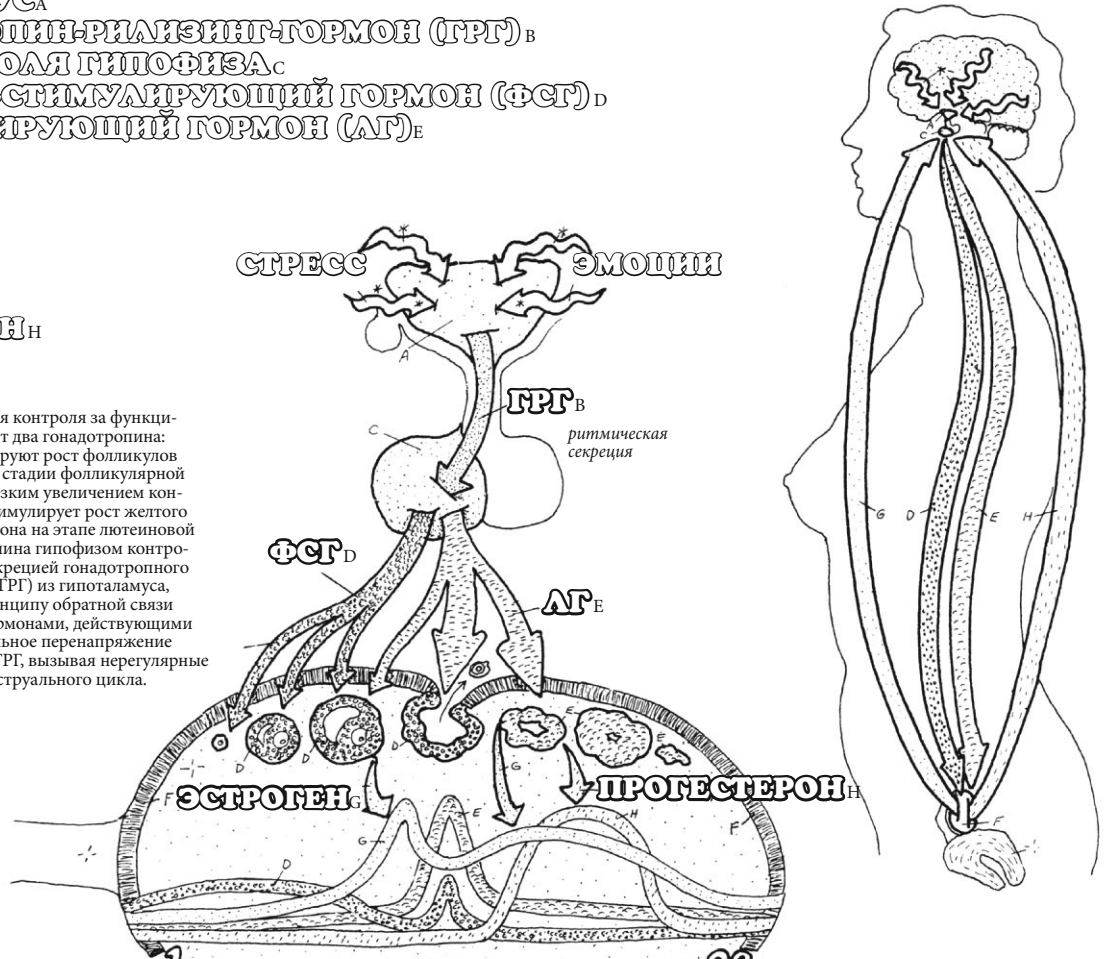
ЯИЧНИК:

ЭСТРОГЕН^С

ПРОГЕСТЕРОН^Н

ИНГИБИН^Т

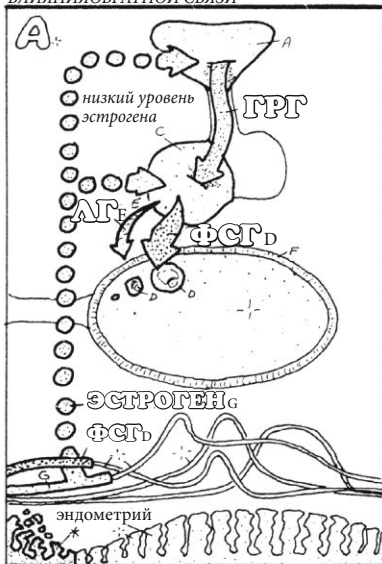
Передняя доля гипофиза для контроля за функциями яичников вырабатывает два гонадотропина: ФСГ и ЛГ, которые стимулируют рост фолликулов и выработку эстрогенов на стадии фолликулярной фазы. Овуляция вызвана резким увеличением концентрации ЛГ, что также стимулирует рост желтого тела и выработку прогестерона на этапе лютеиновой фазы. Секретия гонадотропина гипофизом контролируется пульсирующей секретией гонадотропного стимулирующего гормона (ГРГ) из гипоталамуса, также модулируется по принципу обратной связи стероидными половыми гормонами, действующими на гипоталамус. Эмоциональное перенапряжение и стресс снижают уровень ГРГ, вызывая нерегулярные овуляции и нарушение менструального цикла.



ОСВОБОЖДЕНИЕ ОТ ИНГИБИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

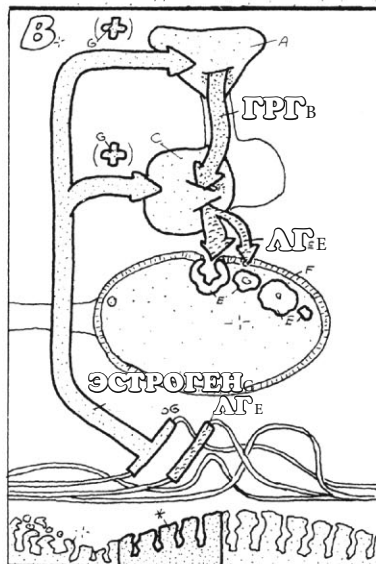
ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ 14 ДНЕЙ

ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ



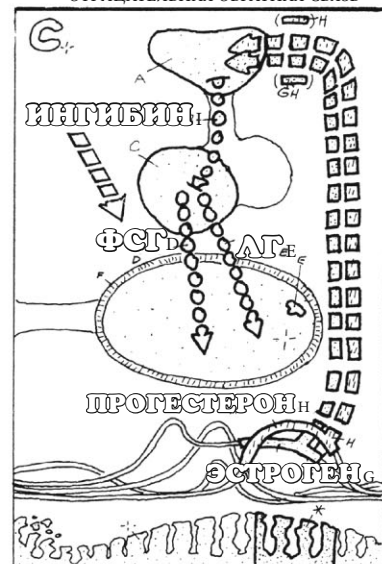
НИЗКИЙ ЭСТРОГЕН^С

Снижение уровня эстрогена в менструальной фазе, действуя по механизму отрицательной обратной связи, приводит к увеличению производства ГРГ, который, в свою очередь, стимулирует выработку ФСГ и ЛГ. Эти гормоны стимулируют рост фолликулов, повышают уровень эстрогенов, который достигает максимума на 13-й день цикла.



ВЫСОКИЙ ЭСТРОГЕН^С

Высокий уровень эстрогена в предовуляционной период задействует механизм положительной обратной связи, чтобы увеличить частоту высвобождающих импульсов ГРГ, который запускает выброс ЛГ на 14-й день. Высокий уровень ЛГ приводит к овуляции, росту желтого тела и выработке им прогестерона, с максимальной отдачей на 22-й день цикла. При этом секретия эстрогена продолжается с пониженной эффективностью. Ингибин гранулезных клеток блокирует высвобождение ФСГ в период лютеиновой фазы.



ВЫСОКИЙ ЭСТРОГЕН^С И ВЫСОКИЙ ПРОГЕСТЕРОН^Н

В отсутствие оплодотворения и имплантированного эмбриона высокий уровень эстрогена и прогестерона снижают секретю ЛГ и ФСГ в рамках отрицательной обратной связи. Снижение уровня гонадотропина вызывает регрессию желтого тела и снижение уровня стероидных гормонов, а затем – менструацию. Цикл продолжается, согласно схеме А.

Сперматозоиды и яйцеклетка, мужские и женские гаметы, – высокоспециализированные клетки, приспособленные к выполнению своих функций при оплодотворении и на первой стадии развития эмбриона. Оплодотворение происходит в ампуле маточной трубы, включает выброс кальция, активацию яйцеклетки, слияние мужского и женского пронуклеусов, а затем – формирование зиготы.

СПЕРМАТОЗОИДЫ: СПЕЦИАЛИЗИРОВАНЫ НА ДВИЖЕНИИ И ОПЛОДОТВОРЕНИИ ЯЙЦЕКЛЕТКИ

Полностью зрелый *сперматозоид* человека является узкоспециализированной клеткой и выполняет функции подвижного (для сближения с яйцеклеткой) спермия, оплодотворяющего яйцо. Сперматозоид имеет размер 60 микрон в длину, и различают три его части: *голову, среднюю часть и хвост*. Голова содержит ядро с генетическим материалом – высокоупакованным хроматином (ДНК). Акросома сперматозоида является большой лизосомой с гидролитическими ферментами (например, *гиалуронидаза, акрозин*), способными расплавить мембрану вокруг яйцеклетки и облегчить проникновение сперматозоида внутрь. В средней части находится много митохондрий. Хвост сперматозоида – единственный функциональный клеточный жгутик в организме человека, обеспечивающий плавательное движение клеток спермы.

Сперматозоиды способны к плаванию, но в женских половых путях продвигаются хаотично. Попадая во влагалище, сперматозоид входит в канал и продвигается по направлению к матке. Сперма, оставшаяся во влагалище, погибает от контакта с кислой средой. Слизь канала имеет щелочную реакцию, поэтому условия благоприятны для выживания клеток спермы. В матке сперматозоиды плавают во всех направлениях, некоторые достигают маточной трубы, но другие остаются в иных местах, где со временем погибают. Сперматозоиды передвигаются со средней скоростью 3 мм/мин, что позволяет им достигнуть маточной трубы в течение часа. Некоторые сперматозоиды оказываются у маточной трубы в течение нескольких минут, поскольку их продвижение обусловлено сокращением матки, индуцируемым, возможно, простагландинами.

Менее одного сперматозоида из миллиона достигают яйцеклетки. Из 300 миллионов сперматозоидов, попавших во влагалище в результате полового акта, лишь 0,1% достигают маточной трубы, из них менее сотни достигают яйцеклетки. Высокий уровень смертности и неопределенность продвижения индивидуальных клеток спермы являются факторами, определяющими столь большое число сперматозоидов, необходимых для осуществления оплодотворения.

ЯЙЦЕКЛЕТКА: ИДЕАЛЬНА ДЛЯ ЗАПАСАНИЯ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Яйцеклетка человека содержит большой запас питательных веществ и несколько мембран. В сравнении со сперматозоидом, *яйцеклетка* (яйцо) – очень крупная клетка (до 200 микрон в диаметре), поскольку имеет очень много *цитоплазматических гранул (желток)*, содержащих питательные вещества для будущего эмбриона. Яйцеклетка после овуляции окружена клетками *фолликула* (яйцевой буторок и *Zona pellucida*), поддерживающими своим метаболизмом выживание яйца. Клетки фолликула скреплены друг с другом *гиалуроновой кислотой*, липким мукополисахаридом, называемым иногда “межклеточным цементом”. Между слоями клеток фолликулов и плазматической мембраной яйцеклетки находится *zona pellucida*, 5-микронная мембрана, состоящая из прозрачной гелевой субстанции. Фолликулярные клетки и яйцеклетка генерируют микроворсинчатые проходы через *zona pellucida*, возможно, для обмена веществ. *Zona pellucida* обеспечивает механическую опору для будущего эмбриона и защиту от антител и макрофагов.

Реснички и сокращения маточной трубы обеспечивают транспортировку яйцеклетки. После овуляции широкие движения маточной трубы и ее бахромы создают эффект всасывания, затаскивая неподвижную яйцеклетку

ФИЗИОЛОГИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ, ЯЙЦЕКЛЕТКИ И ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

(и клеточное окружение) в маточную трубу. Сокращения маточной трубы и постоянное биение ресничек на *эпителиальных клетках* слизистой оболочки стибов проталкивают яйцо к матке. Эстроген необходим для сокращения маточной трубы, для формирования ресничек и их биения. В течение нескольких часов после овуляции яйцеклетка достигает ампулы маточной трубы. К этому времени она полностью готова к оплодотворению.

ОПЛОДОТВОРЕНИЕ ПРОИСХОДИТ В ЯЙЦЕВОДЕ И ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ МНОГОСТУПЕНЧАТОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СПЕРМАТОЗОИДА И ЯЙЦЕКЛЕТКИ

Капацитация и акросомальная реакция обеспечивают высвобождение акросомальных ферментов. Чтобы проникнуть в яйцеклетку, сперматозоид должен сначала претерпеть процесс капацитации, который включает в себя удаление гликопротеида акросомальной оболочки, предотвращающего преждевременное высвобождение акросомальных ферментов. Вещества, индуцирующие *капацитацию* сперматозоида, могут поступить из маточной трубы или клеток фолликула. В то время как капацитированный сперматозоид готовится проникнуть в яйцеклетку, акросома высвобождает ферменты (*акросомальная реакция*). Гиалуронидаза гидролизует гиалуроновую кислоту, уменьшает связи клеток фолликулов и открывает путь для сперматозоида к яйцеклетке. Другие лизосомальные ферменты, такие как акрозин, уничтожают компоненты мембраны *zona pellucida*.

Взаимодействие с рецепторами сперматозоида обеспечивает проникновение сперматозоида к яйцеклетке и ее оплодотворение. Контакт спермы с плазматической мембраной яйцеклетки усиливается взаимодействием с *рецептором сперматозоида (ZP-3)* на мембране *zona pellucida*. Затем, благодаря активности поверхностного белка спермы *фертилизина*, цитоплазматическая мембрана яйцеклетки охватывает сперматозоид, который оказывается внутри яйцеклетки. Это основная стадия *оплодотворения*.

Реактивная зона формирует барьер, предотвращающий проникновение следующих сперматозоидов в яйцеклетку и полиспермию. Вход первого сперматозоида немедленно сопровождается возникновением *реактивной зоны* после быстрой химической модификации *zona pellucida*, которая блокирует проникновение большого количества сперматозоидов. Реактивная зона *zona pellucida* обусловлена оттоком некоторых веществ, из гранул в *цитоплазме* яйцеклетки. Неудача в формировании реактивной зоны приводит к *полиспермии*, которая не совместима с нормальным развитием. Кроме постоянного барьера, немедленно формируется временный барьер, представленный изменением в мембранном потенциале яйцеклетки и высвобождении ионов кальция в цитоплазме.

Выброс кальция запускает активацию яйцеклетки, слияние мужского и женского пронуклеусов и образование зиготы. Увеличение концентрации кальция, наряду с проникновением сперматозоида, приводит к активации яйцеклетки, включая ее метаболическую активность. Происходит последнее мейотическое деление ядра яйцеклетки, удаляется последнее полярное тело, и формируется *женский пронуклеус*. Между тем, жгутик сперматозоида дегенерирует, ядро сперматозоида раздувается и увеличивается, формируя *мужской пронуклеус*. Последняя стадия оплодотворения – слияние мужских и женских ядер пронуклеусов, приводящая к рекомбинации хромосом мужских и женских гамет и формированию *ядра зиготы*.

Время существования и жизнеспособность сперматозоида и яйцеклетки. Находясь в женских половых путях, сперма может существовать до четырех дней, наиболее благоприятные условия – в цервикальной слизистой оболочке. Однако, в случае технологической заморозки образцов, сперма может быть сохранена в таком виде до нескольких лет, не теряя способность к оплодотворению яйцеклетки. Долгосрочное хранение человеческих яйцеклеток также возможно. Продолжительность жизни яйцеклетки после овуляции более коротка (приблизительно один день, если она не оплодотворена), при этом она будет стареть и утасать. Оптимальное время для оплодотворения – это первые двенадцать часов после овуляции.

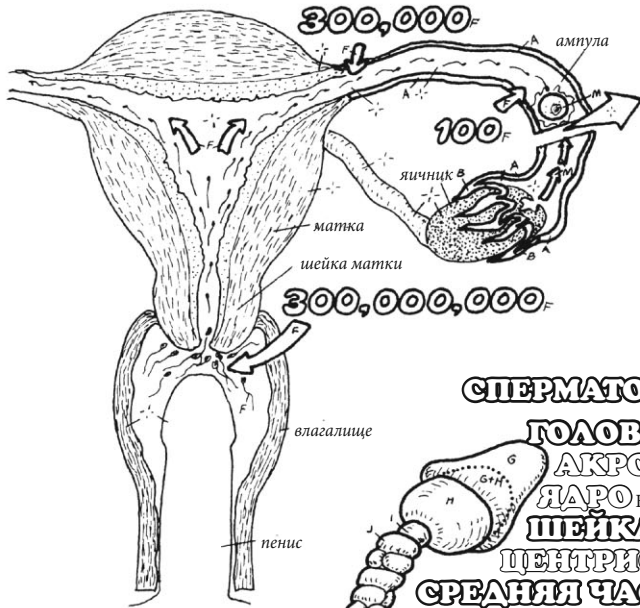
ЗАДАНИЯ: Используйте светлые цвета для D, G, H и M-R.

1. Начните с маточной трубы.
2. Раскрасьте сперматозоид (F)

3. Раскрасьте яйцеклетку и пять стадий оплодотворения.

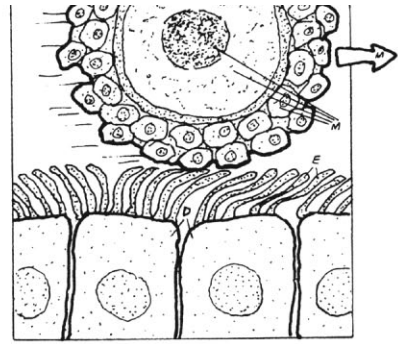
Прерывистая линия на последней стадии символизирует жгутик сперматозоида.

Сперма, депонированная во влагалище, проникает через шейку в матку и маточную трубу. Поскольку клетки спермы двигаются во всех направлениях, оплодотворение требует очень большого числа сперматозоидов. Из 300 миллионов клеток 0,1% достигают маточной трубы, и приблизительно 100 достигают ампулы в маточной трубе, где могут встретиться с яйцеклеткой. Сокращения гладкой мускулатуры, вызванные простагландинами, могут также облегчить транспортировку спермы.



МАТОЧНАЯ ТРУБА

ВОРСИЧКИ
ГЛАДКАЯ
МЫШЦА
СКЛАДКИ
СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ
РЕСНИЧКИ



У яйцеклетки отсутствует подвижность. Сокращения гладких мышц маточной трубы и широкие движения бахромы втягивают овулировавшееся яйцо из брюшной полости в маточную трубу. Эти сокращения (самые сильные на момент овуляции) и биение ресничек эпителия слизистой маточной трубы продвигают массивную яйцеклетку к матке.

СПЕРМАТОЗОИД

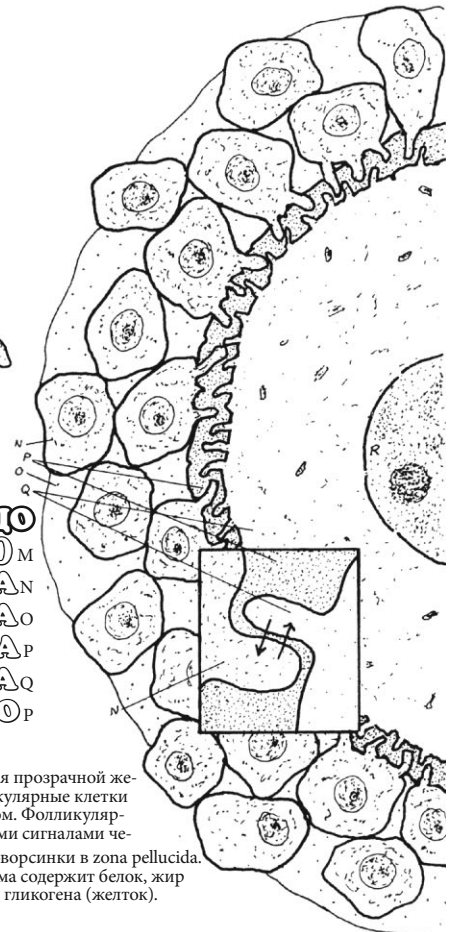


У каждого сперматозоида есть головная часть, средняя часть и хвост. В переднем отделе находится ядро с окружающей его акросомой. Шейка также содержит центриолы, которые фиксируют сократительные волокна в хвосте. Средняя часть содержит митохондрии. Осевые нити простираются от шейки до хвоста и обеспечивают механизм сокращения жгутика, обеспечивающего подвижность сперматозоида.



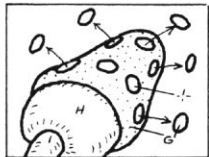
ЯЙЦО

(ЯЙЦЕКЛЕТКА)
ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ КЛЕТКА
ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА
ZONA PELLUCIDA
ЦИТОПЛАЗМА
ЯДРО



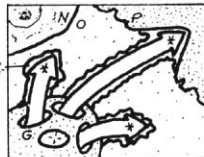
Человеческая яйцеклетка – крупная клетка (200 микрон), окруженная прозрачной желатиновой мембраной и скоплением фолликулярных клеток. Фолликулярные клетки склеены гиалуроновой кислотой, специфическим мукополисахаридом. Фолликулярные клетки и цитоплазма яйцеклетки обмениваются метаболическими сигналами через микроворсинки в zona pellucida. Цитоплазма содержит белок, жир и гранулы гликогена (желток).

КАПАЦИТАЦИЯ



Капацитация – реакция, необходимая для успешного оплодотворения, – касается сперматозоида и заключается в удалении гликопротеиновой оболочки, покрывающей акросому. Это происходит в маточной трубе под действием веществ и ферментов, высвобождаемых яйценосным холмиком.

АКРОСОМАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ



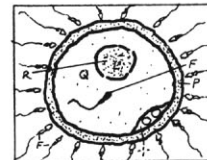
Акросомальная реакция относится к высвобождению акросомальных гидролитических ферментов, которые растворяют мембраны вокруг яйцеклетки, облегчая вход сперматозоида. Гиалуронидаза разлагает гиалуроновую кислоту, разделяя фолликулярные клетки. Акрозин при этом гидролизует zona pellucida.

ПРОНИКНОВЕНИЕ



Слияние сперматозоида и цитоплазматической мембраны яйца приводит к тому, что последнее охватывает сперматозоид. Вход сперматозоида в яйцеклетку сопровождается выходом ионов кальция в цитоплазму, активируя яйцеклетку и вызывая главные события оплодотворения.

РЕАКТИВНАЯ ЗОНА СЛИЯНИЕ ПРОНУКЛЕУСОВ



После входа сперматозоида zona pellucida претерпевает электрические и химические изменения, становясь непроницаемой для других сперматозоидов (реактивная зона).



После входа сперматозоида яйцеклетка заканчивает свое второе мейотическое деление, элиминируется последнее полярное тело и формируется женский пронуклеус. Хвост сперматозоида разрушается, а его ядро увеличивается, формируя мужской пронуклеус. Эти два пронуклеуса объединяются, чтобы сформировать ядро зиготы.

Человек, со всем разнообразием клеток, тканей и органов, происходит из единственной клетки – *зиготы*, проходя стадии эмбриона, плода, младенца, ребенка и подростка перед достижением зрелости.

РАННЕЕ РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНА

После оплодотворения зигота *пролиферирует* с целью увеличения числа клеток и формирует провизорные органы эмбриона, которые впоследствии изменяются. На более поздних стадиях эмбриональные клетки проходят *дифференцировку*, формируя разнообразные типы клеток и тканей организма.

Дробление формирует тело раннего эмбриона. Пролиферация клеток сопровождается несколькими последовательными *митотическими делениями* (дробление), приводящими к появлению эмбриона, состоящего из 2, 4, 16 и 32 клеток, называемых *бластомерами*. В результате зигота трансформируется в *ранний эмбрион*, состоящий из шарообразной массы клеток (*морула*, чье название по-латыни буквально означает шелковицу). Бластомеры становятся значительно мельче, поскольку все используют цитоплазму зиготы, они окружены *zona pellucida*, которая на этой стадии пока сохраняется. Таким образом, вся морула имеет тот же размер, что и зигота.

Ранний эмбрион неподвижен и должен быть транспортирован в матку. Во время дробления ранний эмбрион продвигается в маточной трубе к матке под действием ресничек слизистой оболочки и сокращений маточной трубы. Требуется приблизительно четыре дня, чтобы пересечь маточную трубу. В это время эмбрион находится на стадии морулы.

Формирование внутренней клеточной массы и трофобласта сигнализирует о дифференцировке. После попадания в матку эмбриональные клетки разделяются, формируя внутреннюю группу клеток (внутренняя клеточная масса) и пласт клеток (*трофобласт*), который окружает полость. На данном этапе (день 5) эмбрион называют *бластоцистой*. У ранней бластоцисты все еще есть *Zona pellucida*, которая быстро разрушается, позволяя эмбриону получать питательные вещества и кислород непосредственно из околоплодной жидкости. Это приводит к росту эмбриона и формированию *последней бластоцисты*, в которой клетки трофобласта становятся сглаженными и активными. Рыхлый внешний слой клеток, *синцитий трофобласта*, характеризуется плохо определенными клеточными формами и окружает организованный внутренний слой клеток цитотрофобласта. Различные части трофобласта позже сформируют плаценту и эмбриональные мембраны (например, *амниотический мешок*), в то время как внутренние клетки клеточной массы формируют собственно эмбрион.

Имплантация включает внедрение эмбриона бластоцисты в оболочку матки. На 6–7-й день растущий эмбрион начинает присоединяться к матке, чтобы получать питательные вещества и кислород непосредственно из материнской крови. Синцитий трофобласта высвобождает *лизосомальные ферменты*, которые локально растворяют эндометрий, позволяя бластоцисте внедриться. Это событие называют *имплантацией*. После имплантации оболочка матки заживает и покрывает эмбрион. В результате эмбрион человека развивается в эндометрии, а не в полости матки.

Внематочная беременность не сохраняется. Обычно происходит имплантация в дорсальную стенку матки, но может произойти в других *эктопических участках*: в маточной трубе, шейке матки или даже в брюшной полости. Эктопическая беременность нежизнеспособна. Беременность в маточных трубах создает медицинские показания для скорой помощи, поскольку растущий эмбрион и плацента вызывают

РАННЕЕ РАЗВИТИЕ, ИМПЛАНТАЦИЯ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАТЕРИ И ПЛОДА

повреждение кровеносных сосудов и внутреннее кровотечение, а также воспаление.

Эмбриональные ткани возникают из трех эмбриональных слоев. Через неделю после имплантации внутренняя масса клеток начинает дифференцироваться с образованием трех зародышевых слоев: эктодермы, мезодермы и энтодермы. Клетки этих слоев пролиферируют, мигрируют и дифференцируются, чтобы сформировать ткани и органы развивающегося эмбриона. Эктодерма образует клетки нервной системы и кожи, мышцы и костная ткань происходят из мезодермы, а внутренний покров висцеральных органов развивается из энтодермы.

Трофобласт формирует плаценту, орган питания и газообмена. После имплантации трофобласт пролиферирует, образуя *ворсинки хориона*, которые обмениваются питательными веществами, газовыми дыхательными смесями и метаболитами с *материнскими кровеносными сосудами* через специальные кровеносные пазухи. Ворсинки хориона и материнские кровеносные сосуды позже сформируют *плаценту*, отдельный, анатомически обособленный и физиологически критически важный орган, который служит для осуществления пищевых и дыхательных функций эмбриона и плода. Плацента содержит эндокринные клетки, которые секретируют гормоны во время беременности (разворот 158).

Клетки трофобласта эмбриона секретируют гормон ХГЧ, стимулирующий сохранение и рост желтого тела. После имплантации клетки синцитиотрофобласта в ворсинках хориона секретируют пептидный гормон, названный *хорионическим гонадотропином человека* (ХГЧ), в материнскую кровь. ХГЧ – гликопротеидный гормон, который структурно и физиологически напоминает ЛГ. Он обеспечивает выживание и рост желтого тела и обеспечивает секрецию им прогестерона и эстрогена. Эти гормоны, в свою очередь, поддерживают оболочку матки в оптимальном состоянии для беременности. Обнаружение ХГЧ в материнской крови возможно уже на второй неделе после имплантации, а в моче – спустя три недели после имплантации. На этом построено большинство современных иммунохимических тестов на беременность.

ФЕНОМЕН БЛИЗНЕЦОВ: ОНИ БЫВАЮТ ОДНО- И РАЗНОЯЙЦЕВЫМИ

Дизиготное развитие формирует разнояйцевых близнецов. Овариальные циклы обычно включают развитие единственного фолликула и выход единственной яйцеклетки при овуляции. Развитие больше чем одного фолликула приводит к многократной овуляции и формированию двух или больше зигот, каждая из которых имплантируется отдельно. Таким образом формируются *разнояйцевые близнецы*: это может быть даже тройня или больше, не обязательно одного пола.

Однояйцовое развитие формирует идентичных близнецов. Если несколько бластомеров (чаще, конечно, два) единственной зиготы разделяются в первом цикле дробления или если единственная внутренняя клеточная масса разделится на две (крайне редко больше) отдельных массы, то каждый бластомер или клеточная масса продолжат формировать независимые эмбрионы. Поскольку эти эмбрионы имеют одинаковый *генотип* – т.е. весь набор генов (*геном*) – они будут практически одинаковы по своим физическим характеристикам (*фенотипу*). *Идентичные близнецы* – результат общего развития; они могут разделять одну плаценту или иметь каждый собственную. В некоторых семьях почему-то часто рождаются близнецы, но у человечества в целом встречаемость однояйцовых близнецов кажется случайным явлением. Нормальная частота встречаемости близнецов составляет 1% для разнояйцевых близнецов и 0,3% (один случай на 300 беременностей) для однояйцевых.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный цвет для Р. Используйте светлые цвета везде, кроме структур L, N и O, которые следует обозначить темными цветами. Наиболее светлым закрасьте Н и М.

1. Начните с прохождения яйца в маточную трубу. Заметьте, что *Zona pellucida* (К) и полярное тело (L) обозначены справа вверх. Раскрасьте серым обозначения дней цикла. Раскрасьте участки несвоевременной имплантации (N) (помеченные крупными звездочками).

2. Продолжите с трехмерным изображением поздней бластоцисты (день 6) и большим рисунком (день 12). Раскрасьте эндометриум матки (M) на большом рисунке, обозначив точками лизосомальные ферменты (O) на 6 день.

3. Раскрасьте три действия гормонов на схеме справа вниз.

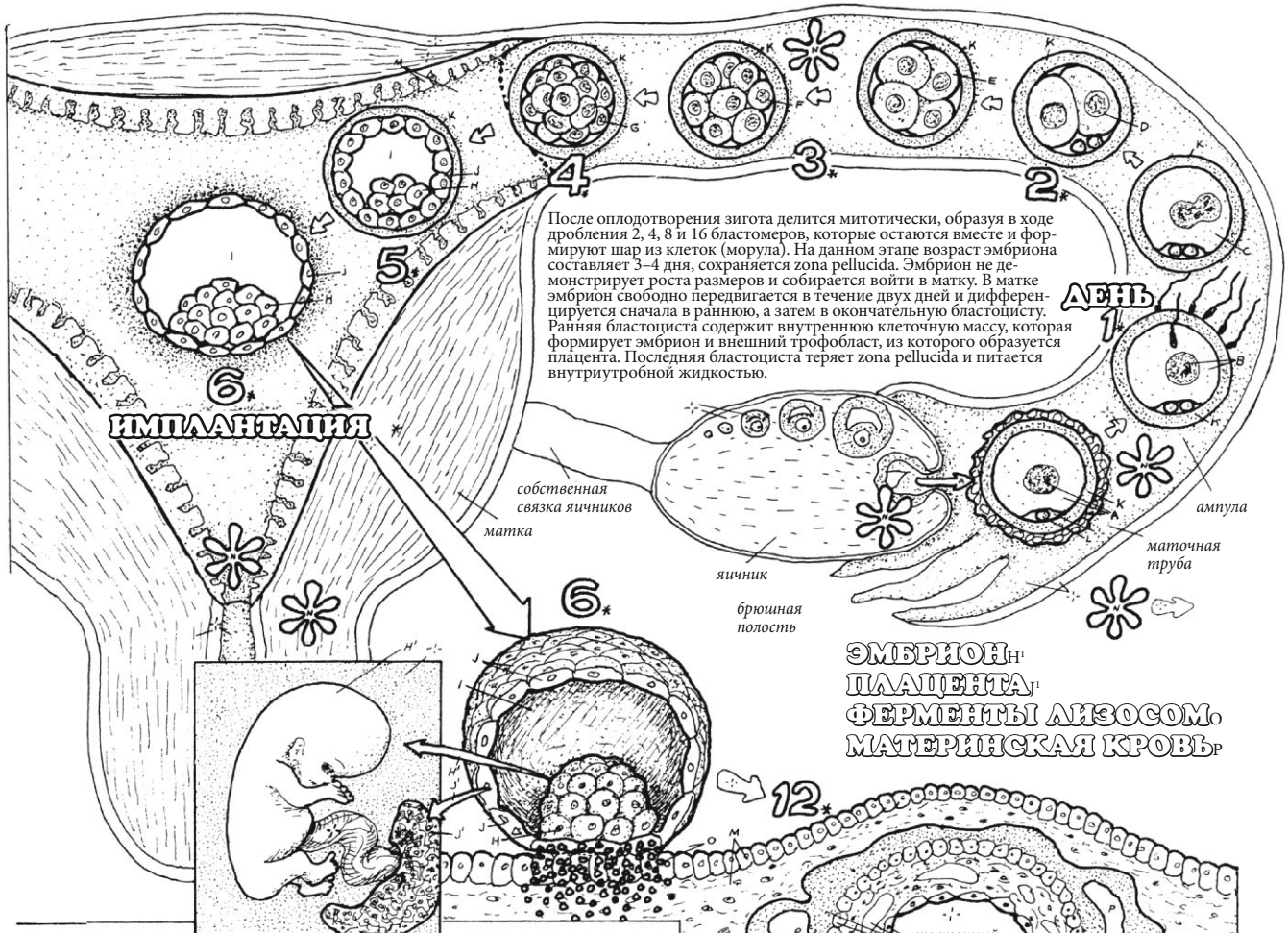
4. Раскрасьте диаграмму, посвященную образованию близнецов.

РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

ЯЙЦЕКЛЕТКА
ОПЛОДОТВОРЕНИЕ
ЗИГОТА
2-КЛЕТОЧНАЯ СТАДИЯ
4-КЛЕТОЧНАЯ СТАДИЯ
8-КЛЕТОЧНАЯ СТАДИЯ

МОРИЛА
РАННЯЯ БЛАСТОЦИСТА (5)
ВНУТРЕННЯЯ КЛЕТОЧНАЯ
МАССА
ПОЛОСТЬ БЛАСТОЦИСТЫ
ТРОФОБЛАСТ
ПОЗДНЯЯ БЛАСТОЦИСТА (6)

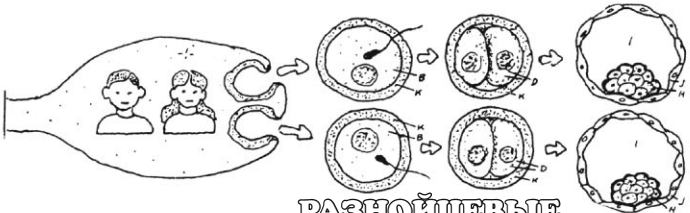
ZONA PELLUCIDA
ПОЛЯРНЫЕ ТЕЛЬЦА
МАТОЧНЫЙ
ЭНДОМЕТРИЙ
УЧАСТКИ
ЭКТОПИЧЕСКОЙ
(внематочной)
ИМПЛАНТАЦИИ



ИМПЛАНТАЦИЯ

ЭМБРИОН
ПЛАЦЕНТА
ФЕРМЕНТЫ ЛИЗОСОМ
МАТЕРИНСКАЯ КРОВЬ

ФОРМИРОВАНИЕ БЛИЗНЕЦОВ



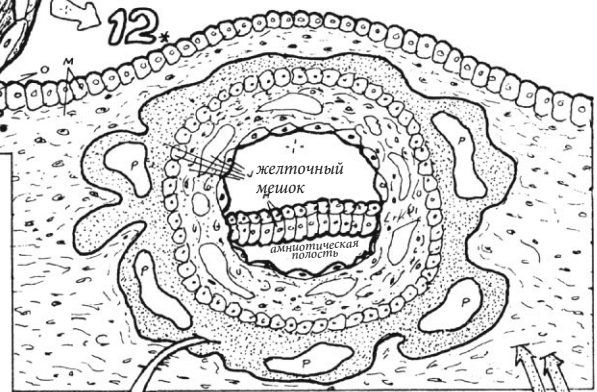
РАЗНОЯЙЦЕВЫЕ

Разнояйцевые близнецы формируются в результате оплодотворения больше, чем одного яйца. Могут и не быть одного пола.



ОАНОЯЙЦЕВЫЕ

Идентичные близнецы формируются, когда первые бластомеры разделяются или когда внутренняя клеточная масса разделяется на одну массу. У идентичных близнецов однополый идентичный генотип и практически одинаковые фенотипы.



На 6-й-7-й день трофобласт выделяет ферменты, которые разлагают эндометрий, приводя к имплантации эмбриона, происходящей в дорсальной стенке матки. Изредка внематочная беременность может наступить в маточной трубе, шейке матки и т.д. После имплантации трофобласт формирует ворсинки хориона, чтобы обменивать питательные вещества, газовые дыхательные смеси с материнской кровью. Трофобласт секретирует ХГЧ, стимулирующий сохранение желтого тела.

ХГЧ

желтое тело беременности

ЭСТРОГЕН
ПРОГЕСТЕРОН

Продолжительность *беременности* человека составляет приблизительно 270 дней (~38 недель) с момента зачатия. Беременность разделена на три триместра (3 трехмесячных периода). Первый включает в себя развитие эмбриона, второй и третий – рост и развитие плода. Беременность запускает главные гормональные и обменные изменения в организме будущей матери. Материнские и эмбриональные гормональные механизмы завершают беременность, вызывая рождение ребенка (*роды*), которые происходят спустя приблизительно 284 дня после первого дня последней менструации перед беременностью.

ПЛАЦЕНТАРНЫЕ ГОРМОНЫ СТИМУЛИРУЮТ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Плацентарный ХГЧ стимулирует образование желтого тела беременности. После того как произошла имплантация, плацентарные клетки синцитиотрофобласта секретируют ЛГ-подобный гонадотропин (*хорионический гонадотропин человека*, ХГЧ) в материнскую кровь. Наличие ХГЧ в материнской крови – это основание для большинства современных тестов на беременность (разворот 157). ХГЧ помогает сформировать *желтое тело беременности*, которое секретирует большие количества прогестерона и эстрогена в материнскую кровь. Эти стероидные гормоны вызывают прекращение менструации, общеизвестный признак беременности, и сигналы типа отрицательной обратной связи, ингибирует гипофизарные гонадотропины, предотвращая далее развитие фолликула и овуляцию. Материнские эстрогены и прогестерон стимулируют рост и секрецию оболочки матки, чтобы гарантировать поддержку развивающегося эмбриона, вызвать рост и пролиферацию *миометрия* (гладкомышечная стенка матки), а также млечных желез и тканей увеличивающейся груди.

Плацента также секретирует половые стероиды. К концу первого триместра другие плацентарные эндокринные клетки секретируют увеличивающиеся количества эстрогена и прогестерона в материнскую кровь, увеличивая желтое тело. Удаление яичников в течение второго или третьего триместров не закончит беременность, так как плацента может восполнить стероидные гормоны яичников. Уровень ХГЧ достигает максимума в течение первого триместра и после этого постепенно уменьшается. Но этого достаточно для продолжения стимулирования яичников и плаценты к производству женских стероидных гормонов. Эти гормоны продолжают проявлять свои эффекты на эндо- и миометрий, а также стимулируют некоторые метаболические и физические изменения в организме беременной, например, увеличение подкожного жира, отеки, увеличение массы тела за счет жировой прослойки.

Плацентарный ХСЧ мобилизует использование жирных кислот в организме матери и экономит глюкозу для плода. Другой белковый гормон, *хорионический соматотропин человека* (ХСЧ), со свойствами, подобными соматотропину и пролактину, секретируется плацентой в материнскую кровь. ХСЧ противоположен по действию материнскому инсулину, экономия глюкозы и аминокислоты для плода; ХСЧ также мобилизует жирные кислоты для материнских тканей. Рост эмбриона снижен в случаях дефицита ХСЧ из-за уменьшения поступления питательных веществ к плоду. ХСЧ также стимулирует рост материнских млечных желез (разворот 159).

Важнейшие события эмбрионального развития и контроль эмбрионального роста. Во время эмбрионального периода (1–8 недели) развитие состоит в основном из пролиферации и дифференцировки клеток и тканей, а также *органогенеза*, формирования органов и систем. Главные органы формируются в течение 4–8 недель, делая этот период значительным и критически важным с точки зрения эффектов препаратов, которые содержат потенциально тератогенные вещества, на эмбриональное развитие. К третьему месяцу эмбрион называют уже плодом. Плодный период

(3–9 месяцев) характеризуется в основном ростом тканей, органов и тела плода, но продолжает происходить дифференцировка в нескольких типах тканей и систем, таких как нервная. Рост плода регулируется плодным *инсулином* и *инсулиноподобными факторами роста* (ИФР 1, ИФР 2), но не гормоном роста плода. Плоды-анэнцефалы, у которых не может быть гипофиза, имеют нормальный размер тела.

Функциональное развитие плода и новорожденного. Движения плода можно чувствовать в течение второго триместра. Эмбриональные рефлексы могут быть вызваны у плода в ответ на внезапные громкие шумы. Плоды третьего триместра имеют открытые глаза и порой сосут большие пальцы рук. Созревание легких, крови, иммунной системы и подкожной жировой клетчатки продолжается в течение третьего триместра. Плоды, родившиеся раньше срока, называют *недоношенными детьми*. Восьмимесячные недоношенные часто вполне жизнеспособны, но жизнь шестимесячных плодов под угрозой без специализированной интенсивной медицинской помощи. Немедленно после рождения уменьшение кислорода и увеличение CO_2 в плазме крови стимулирует дыхание и активирует легкие новорожденного. *Пупочные артерии* и вены закрываются, как и сообщение между левым и правым предсердием (*овальное отверстие*), а также между легочной артерией и аортой (*боталлов проток*), формируя зрелую структуру кровообращения.

НЕСКОЛЬКО ГОРМОНОВ РЕГУЛИРУЮТ РОДЫ

Весь период беременности эстроген стимулирует рост маточного миометрия, чтобы поддерживать плод во время беременности и изгнать плод при рождении. Умеренные сокращения матки начинают ощущаться с четвертого месяца. Сокращения становятся сильными и ритмичными во время родов, приводящих к выходу плода через шейку матки и влагалище (родовые пути). Рождение, или *роды*, регулируются гормональными сигналами плода и матери, включая эстроген, *окситоцин*, *простагландины* и *релаксин*.

Регуляция начала родов может включать сигналы плода и матери. Эстроген увеличивает возбудимость гладкой мышцы матки, а прогестерон уменьшает ее. В некоторых случаях снижение прогестерона до родов позволяет эстрогену стимулировать сокращения матки, инициируя роды. В опытах на овцах показано – и это предположительно распространяется на людей, – что в родовый период увеличивается количество кортизола эмбриональных надпочечников, он преобразуется в эстроген плацентой, и это вызывает схватки. Простагландины внутренних желез вызывают сокращения миометрия на ранних стадиях родов.

Нейрогормональный рефлекс, включающий окситоцин, запускает изгнание плода. Одна из функций гипофизарного гормона *окситоцина* – стимуляция сокращений матки. Во время последней фазы беременности эстроген вызывает 100-кратное увеличение числа рецепторов окситоцина, позволяя ему оказывать сильные сократительные эффекты на матку. Во время первой стадии родов давление головы плода расширяет шейку матки, стимулируя *цервикальные рецепторы растяжения* и активируя *нейрогормональный рефлекс*. Сенсорные нервы от цервикальных рецепторов стимулируют *гипоталамус* и *заднюю долю гипофиза*, вызывая высвобождение окситоцина. Пульсирующее высвобождение порций окситоцина усиливается во время родов из-за положительной обратной связи и прекращается после завершения родов и расслабления шейки матки. Окситоцин и простагландины также помогают родить плаценту (*послед*), что происходит вскоре после рождения младенца и составляет третью фазу родов. Роды могут быть вызваны инъекциями окситоцина, что часто и делается во время родов, чтобы помочь процессу. Чтобы облегчить рождение, другой пептидный гормон – *релаксин* – секретируется во время беременности желтым телом и плацентой. Релаксин размягчает шейку матки, а также связки и суставы костей таза.

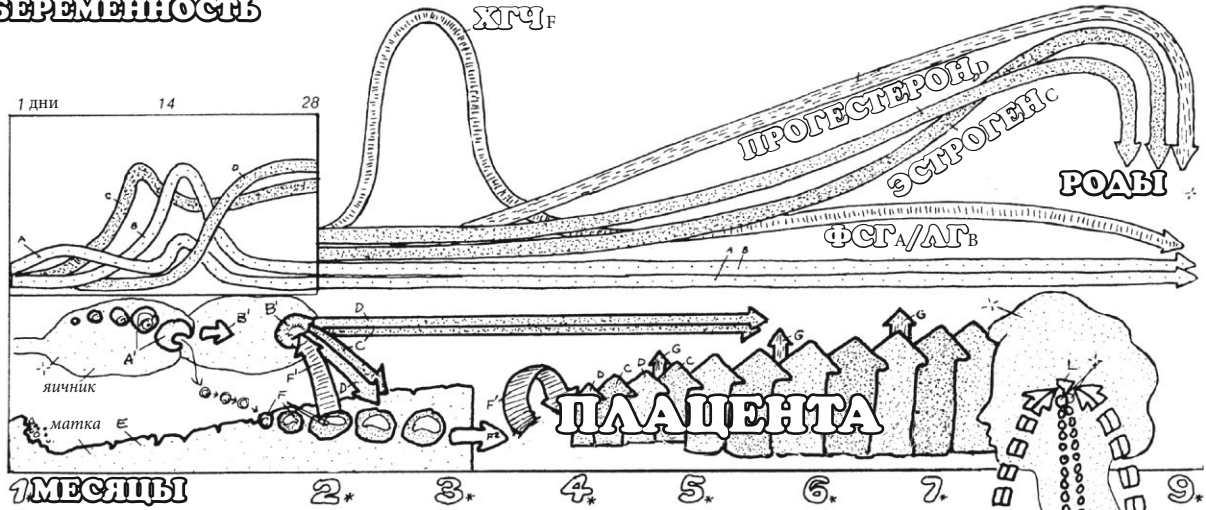
ЗАДАНИЯ: Используйте те же цвета для гормонов (A-D), что были использованы ранее в этой главе. Используйте темные цвета для F и N и светлый цвет для O.

1. Начните с заголовков вверху, раскрасьте весь материал в большом прямоугольнике. Окрасьте беременную, начиная с секреции хорионического гонадотропина человека – ХГЧ. Найдите большое

слово ПЛАЦЕНТА со стрелкой ХГЧ, указывающей на выработку и стимулирование плацентой увеличенных количеств гормонов, обозначенных жирными линиями со стрелками.

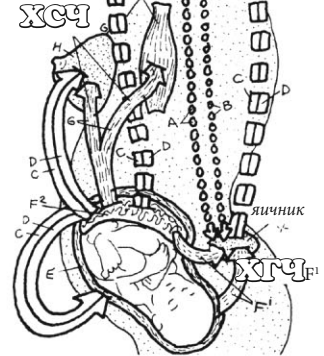
2. Раскрасьте схему родов. Заполните иллюстрацию слева перед тем, как переходить к следующей диаграмме. Обратите внимание, что стенки шейки матки не окрашены.

БЕРЕМЕННОСТЬ



- ФСГ/ФОЛЛИКУЛА^A
- ЛГ/ЖЕЛТОЕ ТЕЛО^B
- ЭСТРОГЕН^C
- ПРОГЕСТЕРОН^D
- ЭНДОМЕТРИЙ МАТКИ^E
- КЛЕТКИ ТРОФОБЛАСТА^F
- ХОРИОНИЧЕСКИЙ
- ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА^{F'}
- (ХГЧ)
- ПЛАЦЕНТА^F
- ХОРИОНИЧЕСКИЙ
- СОМАТОМАММОТРОПИН
- ЧЕЛОВЕКА (ХСЧ)^G
- МЛАЧНАЯ ЖЕЛЕЗА^H
- ТКАНИ МАТЕРИ^I

Во время беременности, в ответ на плацентарный ХГЧ, сначала желтое тело беременности, а затем плацента секретируют увеличивающиеся порции эстрогена и прогестерона. Они вызывают рост эндометрия, миометрия и молочных желез. В организме беременной плацентарный ХСЧ мобилизует жиры и противодействует инсулину, чтобы гарантировать доступность глюкозы для плода. Высокий титр эстрогена и прогестерона ингибируют ФСГ и ЛГ по принципу отрицательной обратной связи, предотвращает фолликулярный рост, овуляцию и задерживает менструальные циклы.

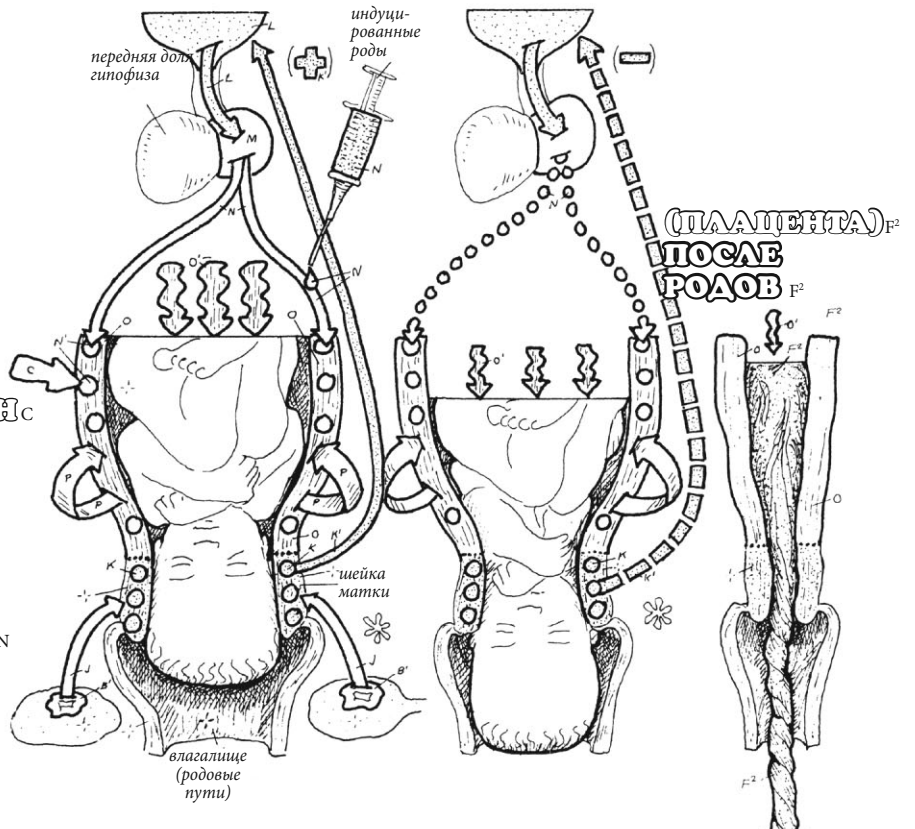


РОДЫ

Плацентарный эстроген вызывает сокращения матки в начале родов и выработку простагландинов маточных железах во время родов. Кортизол надпочечников плода может также сигнализировать о начале родов преобразованием в эстроген. Роль окситоцина при родах включает нейрогормональный рефлекс. Давление головы плода расширяет шейку матки и стимулирует ее рецепторы растяжения, сигнализируя гипоталамусу о необходимости выделить порцию окситоцина задней долей гипофиза. Окситоцин связывается со своими рецепторами (число которых увеличилось из-за действия эстрогена) и вызывает сильные маточные схватки, которые изгоняют плод из организма матери. После прохождения головы рецепторы растяжения расслабляются, и выброс окситоцина уменьшается. Окситоцин также помогает родить плаценту ("послед"), а инъекция окситоцина может служить инициирующим фактором родов.

ЭСТРОГЕН^C

- РЕЛАКСИН^I
- РЕЦЕПТОРЫ РАСТЯЖЕНИЯ
- ШЕЙКИ МАТКИ^K
- ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ НЕРВ^{K'}
- ГИПОТАЛАМУС^L
- ЗАДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА^M
- РЕЦЕПТОРЫ ОКСИТОЦИНА^N
- МИОМЕТРИЙ^O
- СОКРАЩЕНИЕ^{O'}
- ПРОСТАГЛАНДИН^P



Млекопитающие, как следует из названия, характеризуются тем, что кормят своего новорожденного непосредственно молоком, секретированным *молочными железами матери*. Размер груди у женщин зависит от степени роста железы и объема *жировой ткани*, вкрапленной между дольками железы. Млечные железы и грудь претерпевают начальный рост при наступлении *половой зрелости*, но зачастую потрясающий рост груди происходит во время *беременности*. Грудное вскармливание подразумевает образование молока видоизмененными потовыми железами после рождения.

Млечные железы состоят из альвеол и протоков. Млечные железы – экзокринные, с обширными *альвеолами и протоками*. Альвеолярные клетки извлекают субстраты (глюкоза, жирные кислоты, и аминокислоты), синтезируют молочные белки, лактозу и другие питательные вещества и секретируют молоко в *альвеолярные мешки*. Молоко течет первоначально через маленькие протоки, которые сходятся, чтобы сформировать большие протоки, которые соединяются со своими выходами в сосках. Определенные гладкомышечные *миоэпителиальные клетки* формируют сжимающееся окружение вокруг грудных протоков. Сокращения этих протоков вытесняют молоко. Соски также содержат осозательные рецепторы, стимуляция которых во время сосания важна для *выделения молока* и продолжения его выработки.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ РОСТА МЛЕЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ

Стадия *половой зрелости*: эстроген стимулирует рост протоков, прогестерон стимулирует рост альвеол. В пубертатный период в ответ на возрастающие уровни половых стероидов яичников начинают развиваться млечные железы. *Эстроген* увеличивает рост протоков, а *прогестерон* – развитие альвеол. Альвеолы редки у девочек-подростков. Несколько других гормонов (*инсулин, соматотропин, пролактин и глюкокортикоиды надпочечников*) также необходимы для успешных влияний половых стероидных гормонов на рост груди на данном этапе.

Стадия *беременности*: половые стероиды, пролактин и ХСЧ стимулируют впечатляющий рост млечных желез. Во время беременности, из-за высокого уровня эстрогена и прогестерона плаценты, а также все более и более высокого уровня пролактина передней доли гипофиза, стимулируется развитие млечных желез (порой весьма значительное) при подготовке к образованию молока. Плацентарный гормон *хорионический соматотропин (ХСЧ)* (разворот 158), а также кортизол, инсулин, гормоны щитовидной железы и гормон роста стимулируют эффекты пролактина и половых стероидов.

ПРОЛАКТИН РЕГУЛИРУЕТ ВЫРАБОТКУ МОЛОКА

Снижение уровня эстрогена после рождения инициирует стимулирующие эффекты пролактина на лактацию. Гормон пролактин передней доли гипофиза – главный гормон, стимулирующий образования молока альвеолярными клетками, но этот эффект заблокирован высоким уровнем плацентарного эстрогена. Уровень материнских половых стероидных гормонов резко снижается после утраты плаценты. Это условие позволяет пролактину свободно стимулировать секрецию молока, которая начинается спустя приблизительно 1–3 дня после родов. Уровень пролактина является самым высоким на момент родов. У кормящих женщин он уменьшается на 50% в течение первой послеродовой недели и достигает уровня, который был перед беременностью, оставаясь таковым в течение 6 месяцев после родов.

Сосание служит стимулом для ритмичного высвобождения пролактина и продолжения лактации. Уровень пролактина резко увеличивается после каждого эпизода сосания. Эффективный стимул для длительной

секреции пролактина и производства молока – стимуляция осозательных рецепторов соска, обусловленная сосанием. Эти сенсорные сигналы возбуждают гипоталамические центры, контролирующие высвобождение пролактина, приводящее к сниженной секреции гипоталамусом *ингибирующего высвобождение пролактина* (дофамин), а также увеличение *гипоталамического гормона высвобождения пролактина*. Эти эффекты увеличивают пульсирующее высвобождение пролактина передней долей гипофиза, приводящее к длительному эффекту производства молока. Регулярный искусственный массаж сосков будет иметь тот же самый эффект. Продолжительное отсутствие регулярной стимуляции сосков ведет к тому, что уменьшается высвобождение пролактина и прекращается производство молока.

ВЫДЕЛЕНИЕ МОЛОКА ПОДРАЗУМЕВАЕТ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ РЕФЛЕКС

Стимуляция сосания и афферентных путей к гипоталамусу являются *нейронной частью рефлекса*. Механическая стимуляция соска также увеличивает опорожнение молочных грудных протоков. Секретированное молоко накапливается в альвеолах и протоках, но не вытечет, если миоэпителиальные гладкомышечные клетки вокруг грудных протоков не сократятся. Это вызвано действием гормона окситоцина задней доли гипофиза. Этим процессом управляет нейрогуморальный рефлекс. Сенсорные импульсы, произведенные этими стимулами, используют приводящие нервы груди, чтобы достичь головного мозга.

Окситоцин задней доли гипофиза сокращает грудные трубочки и стимулирует выделение молока. Это активирует гипоталамо-нейрогипофизарную систему и способствует высвобождению окситоцина в кровь, что стимулирует клетки трубочек, вызывая изгнание молока. В отсутствие таких регулярных сенсорных стимулов от сосков депонированное молоко накапливается в железах, вызывая вздутие трубочек и боли, в конечном счете производство молока уменьшается, приводя к опорожнению груди.

МОЛОКО ЩЕДРО СНАБЖАЕТ ГРУДНОГО РЕБЕНКА ПИТАТЕЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Раннее молоко (молозиво) богато белками-антителами. В момент родов и перед началом образования молока грудные железы секретируют небольшие количества густого вещества, называемого *молозивом*, не содержащего жира и содержащего не столь много воды, но много белков и других высокомолекулярных составляющих. Молозиво – богатый источник материнских антител (иммуноглобулин А). Кишечник младенца способен сорбировать молекулы иммуноглобулинов А, которые обеспечивают пассивный иммунитет.

Состав нормального грудного молока. Молоко – полноценный источник питания для новорожденного, особенно в течение первого года, хотя некоторые кормят грудью младенцев в течение двух лет и с большой неохотой отнимают от груди. Первоначально производится по 500 мл молока в день; этот уровень удваивается к шестому месяцу грудного кормления. У женщины молоко содержит 88% воды, углеводы (лактозу), белок (казеин, лактальбумин) и жир (холестерин и жирные кислоты, такие как линолевая), а также много витаминов и минералов. Первоначально молоко более богато белком, но позже – жиром, и увеличивается пропорция лактозы. По сравнению с коровьим молоком, оно богаче лактозой, беднее белком, но не отличается по жирности. За исключением такого недостатка, как невозможность в полной мере обеспечить железом и витамином D, минеральная и витаминная составляющая женского молока делают его идеальной пищей для младенца.

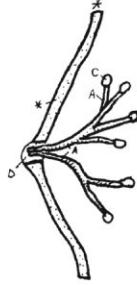
ЗАДАНИЯ: Используйте те же цвета, как и на предыдущей странице, для эстрогена (F) и прогестерона (G).

1. Раскрасьте стадии развития женской груди, завершая каждую стадию перед следующим этапом. Отметьте увеличенный размер стрелки, относящейся к пролактину (I), что символизирует увеличенный объем выработки гормона. Заметьте также, что

на схеме беременности часть вырабатываемого эстрогена (F) блокирует действие пролактина (I) на грудные железы. В разделе лактации на разрезе груди видны секреторные пузырьки альвеол. Они остаются неокрашенными.

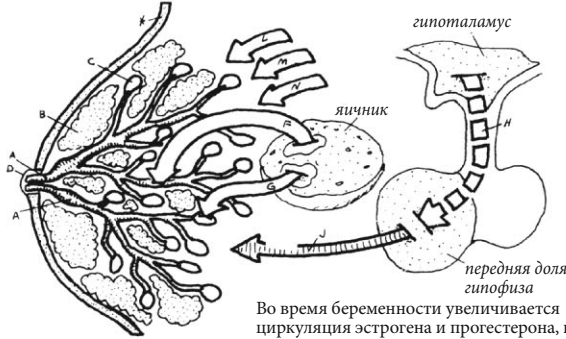
2. Раскрасьте диаграмму, поясняющую различие между коровьим и человеческим молоком.

ДЕВОЧКА-ПОДРОСТОК



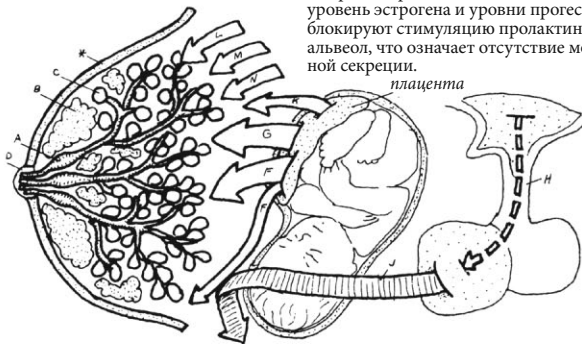
До наступления половой зрелости млечные железы плохо развиты, и грудь содержит мало подкожного жира. В пубертатный период эстрогены вызывают развитие грудных протоков и усиленное депонирование жировой ткани, в то время как прогестерон вызывает развитие альвеол. Соматотропин, глюкокортикоиды и инсулин также необходимы. Секрция пролактина ингибирована сильным подавляющим эффектом ингибирующего гормона гипоталамуса.

ЮНАЯ ДЕВУШКА

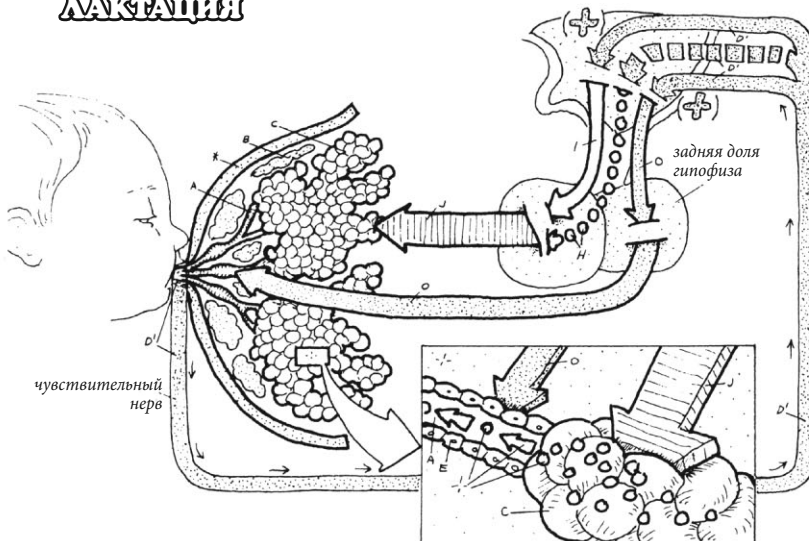


Во время беременности увеличивается циркуляция эстрогена и прогестерона, которые вызывают заметный рост млечных желез. Плацентарные глюкокортикоиды, соматомаммотропин и инсулин также необходимы для роста желез. Уровень пролактина, гормона, который стимулирует производство молока, повышается во время беременности, но высокий уровень эстрогена и уровни прогестерона блокируют стимуляцию пролактином альвеол, что означает отсутствие молочной секреции.

БЕРЕМЕННОСТЬ



ЛАКТАЦИЯ



ГРУДА

ПРОТОК^А

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ^В

АЛЬВЕОЛЫ^С

СОСОК^Д

ОСЯЗАТЕЛЬНЫЙ

РЕЦЕПТОР^Е

МИОЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ КЛЕТКА^Е

ГОРМОНЫ

ЭСТРОГЕН^Г

ПРОГЕСТЕРОН^С

ПРОЛАКТИН-ИНГИБИРУЮЩИЙ

ГОРМОН^Н

ПРОЛАКТИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОН^И

ПРОЛАКТИН^И

ХОРИОНИЧЕСКИЙ

СОМАТОМАММОТРОПИН

ЧЕЛОВЕКА^К

ГЛЮКОКОРТИКОИД^Л

ИНСУЛИН^М

ГОРМОН РОСТА^Н

СРАВНЕНИЕ МОЛОКА



Молоко содержит все питательные вещества, необходимые для роста младенца. Грудное молоко содержит углеводы (лактоза), белок (казеин, лактальбумин), жир, полезные минералы и витамины. Коровье молоко содержит те же самые питательные вещества, но в других пропорциях.

ОБРАЗОВАНИЕ МОЛОКА

ПРОЛАКТИН^И

ВЫДЕЛЕНИЕ МОЛОКА

ОКСИТОЦИН^О

После родов уровень эстрогена и прогестерона резко снижается из-за потери плаценты. Прولاктин больше не подавляется стероидными половыми гормонами, стимулирует альвеолы и производство молока. Активность младенца стимулирует механорецепторы соска. Сенсорные импульсы активируют гипоталамус и вызывают увеличенную секрецию пролактин-релизинг гормона. Это стимулирует выброс пролактина, что гарантирует продолжение выработки молока. Стимуляция сосков приводит к увеличению высвобождения окситоцина задней долей гипоталамуса. Окситоцин стимулирует сокращения миоэпителиальных клеток грудных протоков, вызывая выделение молока из соска.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛА И ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Истинный пол человека базируется прежде всего на типе половой хромосомы (X или Y). У соматических клеток нормальных мужчин 22 пары соматических хромосом плюс одна X и одна Y хромосома (XY). Женщины в норме имеют 22 + XX хромосомную комбинацию. Выражение определенных связанных с полом генов во время различных фаз развития организма производит биологический и поведенческий фенотип определенной половой принадлежности. Таким образом, как объяснено ниже, генетический пол человека определяется при оплодотворении, а фенотипически гонады и половые органы различимы в 8 и 12 эмбриональные недели соответственно. Гипоталамус определяет половой фенотип в последний эмбриональный период и заключительное созревание репродуктивной системы, а также вторичные половые признаки при наступлении половой зрелости и пубертатного периода. Мужской гормон тестостерон (Т) играет решающую роль в половом развитии. Действия половых гормонов при половом созревании и во время половой зрелости обсуждены на разворотах 128 и 152.

X и Y хромосомы определяют генетический пол в результате оплодотворения. У мужчин результатом мейоза сперматоцитов являются два типа сперматозоидов, один содержит X хромосому, а другой – Y. Мейоз основных ооцитов у женщины производит только яйца, несущие X. Оплодотворение яйца сперматозоидом, несущим X хромосому, приводит к появлению XX зигот, т.е. женского генотипа, в то время как сперматозоид, несущий Y, производит зиготу XY (мужчина). Генетический пол невольно определяет отец.

X и Y сперматозоиды демонстрируют функциональные различия. X и Y-несущие сперматозоиды имеют функциональные различия. Y-сперматозоид легче и может плавать быстрее, что объясняет, почему в среднем образуется больше мужских зигот, даже приняв равным число X и Y гамет. Действительно, большинство спонтанно абортированных эмбрионов имеют мужской пол. Даже на момент рождения отношения мальчиков и девочек – 107 к 100, подразумеваемая более высокие показатели мужского оплодотворения. Различия между X- и Y-сперматозоидами является основанием для попыток разделить два типа сперматозоидов, чтобы иметь возможность управлять полом плода.

Эмбриональные гонады исходно бипотенциальны и индифферентны по половому признаку. До шестой недели эмбрион не обнаруживает признаков полового дифференцирования. Первичные гонады кажутся идентичными у обоих полов. У каждой гонады есть мозговая и корковая часть. У генетических мужчин к 8-й эмбриональной неделе регресс корки и мозговой ткани формирует эмбриональные семенники. Клетки Лейдига и клетки Сертоли дифференцируются в эмбриональном яичке и секретируют тестостерон (Т) и антимюллеров гормон (АМГ). В женском эмбрионе мозговое вещество деградирует в эмбриональный яичник. Эмбриональный яичник не секретирует гормонов.

Гены Y-хромосомы вызывают формирование семенника. Регресс корки и формирование эмбрионального яичка – результат действия единственного *определяющего яичко гена SRY* (от англ. Sex-determining region, т.е. определяющий пол участок Y хромосомы), расположенного на коротком плече Y хромосомы. Экспрессия этого гена в мужском эмбрионе производит белок SRY, который действует как фактор транскрипции, в конечном итоге приводящий к формированию семенника.

Развитие яичника происходит автономно в отсутствие гена SRY. Женские эмбрионы лишены Y хромосомы и, следовательно, SRY- гена, таким образом, белок SRY не будет экспрессирован. Часть мозгового вещества инертной гонады и часть корки автономно развиваются в женский яичник примерно на восьмой неделе развития.

Тестостерон и антимюллеров гормон эмбрионального семенника определяет развитие половых органов. Половые органы эмбриона в 7 недель не дифференцированы, и потенциал существует для развития в мужском или женском направлении. К 12-й неделе, т.е. на ранней стадии, у каждого пола дифференцируются адекватные половые органы. Это развитие зависит от вырабатываемого яичками секрета. Тестостерон из клеток Лейдига секретируется в эмбриональную кровь и действует на *вольфовы каналы*, вызывая развитие мужских *внутренних половых органов* (эпидидимис, семенные пузырьки, семявыносящий проток) с обеих сторон. Т также вызывает развитие мужских *наружных половых органов* (член и мошонка); для этого действия он преобразуется в другой андроген, дигидротестостерон, ферментом ткани-мишени 5-α-редуктазы.

Клетки Сертоли вырабатывают *фактор регрессии мюллеровых протоков* (антимюллеров гормон) непосредственно в межклеточную среду ткани. Антимюллеров гормон в каждом яичке вызывает регресс *мюллеровых протоков* (зачаток женских половых органов). В отсутствие обоих гормонов, т.е. в женском эмбрионе, женские внутренние и наружные половые органы развиваются автономно благодаря дифференцировке мюллеровых протоков и других зачатков.

Хромосомные, ферментативные и гормональные аномалии приводят к амальному развитию половых органов. Эмбрионы без X хромосом не выживают, но трисомия по X-хромосоме ("сверхженщина") практически не вызывает проблем на протяжении всей жизни. В отсутствие хромосомы Y (X0; синдром Тернера) гонады не дифференцируются, но, судя по внешним половым органам, это будет девочка; половая зрелость у такой женщины так и не наступит вследствие дефицита полового гормона. У человека XXУ (синдром Клейнфельтера) могут развиваться яички, мужские органы, кроме семявыводящих трубочек, а также вторичные половые особенности. Отсутствие фермента 5-α-редуктазы, преобразующего Т в ДГТ, создает женские внешние половые органы у генетических мужчин (*мужчины-псевдогермафродиты*). Женские эмбрионы, которые подвергаются воздействию высокого уровня андрогенов из эмбрионального или материнского источника (например, опухоли надпочечников), развивают мужские внешние половые органы и недифференцированные внутренние половые органы (*женщины-псевдогермафродиты*).

Тестостерон регулирует половую дифференцировку гипоталамуса. Гипоталамические механизмы, лежащие в основе сексуального поведения и нейрогуморального контроля, не дифференцированы и бипотенциальны у развивающегося плода. Т вызывает дифференцировку *гипоталамуса по мужскому типу*, вызывая *постоянную* (ациклическую) секреторную картину импульсов ГРГ и гонадотропинов ФСГ и ЛГ. У грызунов это влияние наблюдается у новорожденных. Характерная гипоталамическая область, ядро полового диморфизма, более крупная и хорошо развитая у самцов, определяет этот эффект и поведение самцового типа. Инъекции Т новорожденным крысам-самкам приводят к самцовому типу выделения ГРГ и соответствующему половому поведению. Эффекты Т на развивающийся головной мозг опосредованы нейрональным эстрогеном, произведенным в мозговой ткани из Т действием фермента ароматазы.

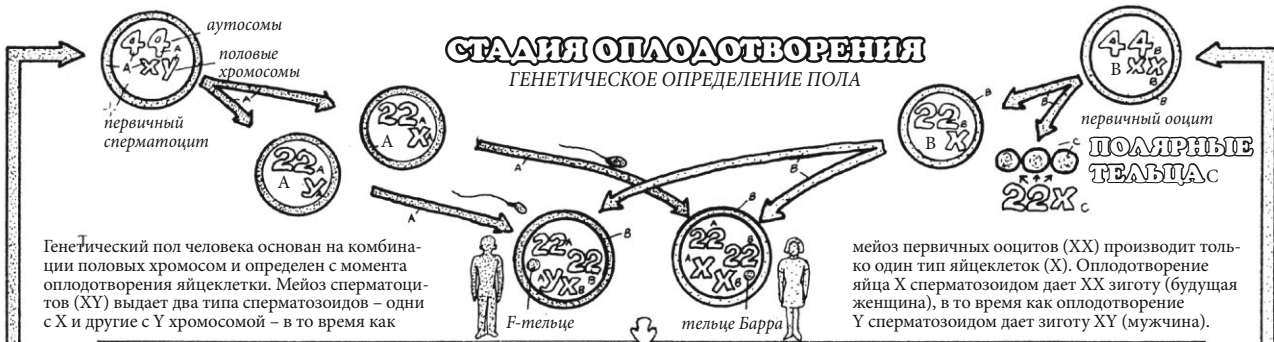
В отсутствие Т (как у нормальных самок) гипоталамус спонтанно развивает самочий тип цикличности и пульсирующие регуляторные механизмы высвобождения ГРГ, ФСГ и ЛГ, а также самочьего полового поведения. Подобные эффекты на гипоталамическое половое развитие происходят у эмбрионов обезьян; при этом поведение затронуто больше, чем ГРГ-цикличность. Структурные различия в гипоталамусе мужчин и женщин известны, но функциональные и поведенческие реакции не всегда коррелируют.

ЗАДАНИЯ: Используйте очень светлые цвета для D, E, J и K. Используйте цвет, взятый ранее для эстрогена (O), прогестерона (G), ФСГ (N) и ЛГ (O).

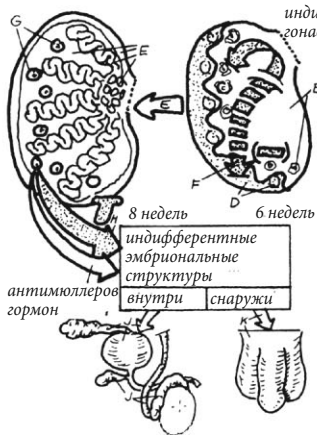
1. Начните снизу листа, раскрасив зрелые яички и яичники, раскрасьте длинные стрелки, ведущие вверх, где цвета начинают символизировать первичные сперматоциты и ооциты.

2. Раскрасьте эмбриональную стадию, сначала развивающиеся яички.

Начните с яичка, ближайшего к заголовку, затем к крайнему. Отметьте, что на крайнем яичке все, кроме клеток Лейдига (G), окрашено цветом мозгового вещества (E).



РАЗВИВАЮЩИЙСЯ СЕМЕННИК A¹-

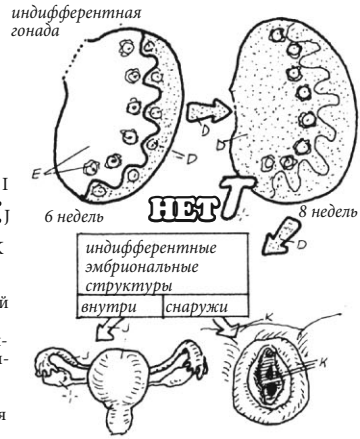


ЭМБРИОНАЛЬНАЯ СТАДИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ГОНАД И ДОБАВОЧНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

КОРА
МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО E
SRV БЕЛОК F
КЛЕТКА ЛЕЙДИГА G
ТЕСТОСТЕРОН (Т) H
АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН I
ВНУТРЕННИЕ ГЕНИТАЛИИ J
НАРУЖНЫЕ ГЕНИТАЛИИ K

Ранняя гонада имеет корковое и мозговое вещество, будучи сексуально бипотенциальной. Экспрессия гена SRY в мужской Y хромосоме вызывает формирование яичек из мозгового вещества ранних гонад плюс регресс корки. У женских эмбрионов ген SRY отсутствует, и из коры формируется яичник. Эмбриональный семенник секретирует тестостерон и антимюллеров гормон, вызывая развитие мужских половых органов из инертных структур. Женские половые органы развиваются спонтанно в отсутствие этих гормонов.

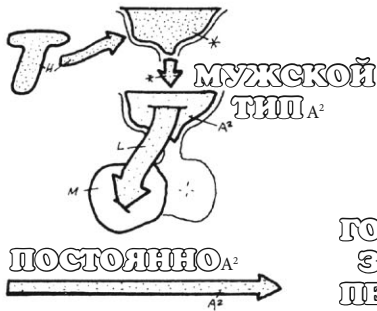
РАЗВИВАЮЩИЙСЯ ЯИЧНИК B¹-



НЕОНАТАЛЬНАЯ СТАДИЯ

РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ИНДИФФЕРЕНТНЫЙ ГИПОТАЛАМУС



ИНДИФФЕРЕНТНЫЙ ГИПОТАЛАМУС



ГОНАДОТРОПИНЫ ИЛИ ЗИГ-ГОРМОНЫ

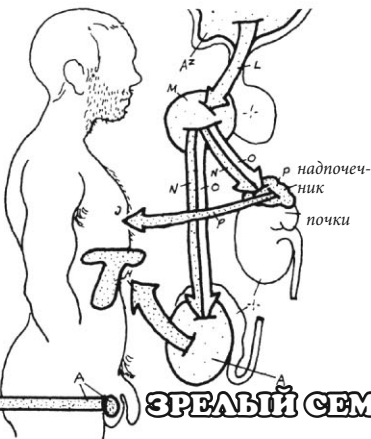
ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА M

ПУБЕРТАТНЫЙ ПЕРИОД

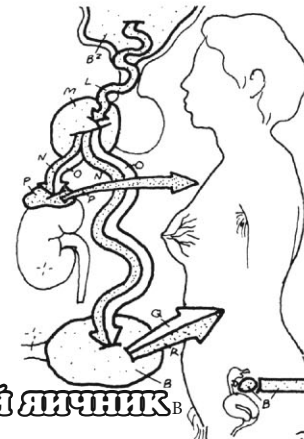
ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ

ФСГ N **ЛГ O**
НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ СЕКРЕЦИЯ P
ЭСТРОГЕН Q
ПРОГЕСТЕРОН R

В пубертатный период запускаются гипоталамические механизмы управления, включая импульсы ГРГ. В ответ на гипофизарные ФСГ и ЛГ гонады вырабатывают и секретируют эстроген и прогестерон у женщин либо тестостерон у мужчин. Они вызывают рост и созревание половых органов и развитие вторичных половых признаков. Андрогены надпочечников вовлечены в рост скелета у девочек, определяют лобковый и подмышечный рост волос у обоих полов.



ЗРЕЛЫЙ СЕМЕННИК A



ЗРЕЛЫЙ ЯИЧНИК B

Нормальная фертильность зависит от правильного функционирования репродуктивной системы как у мужчин, так и у женщин. Каждая шестая пара испытывает проблемы, связанные с бесплодием, препятствующим протеканию нормальной беременности. Случаи бесплодия связаны со спермой, яйцеклеткой или овуляцией. Лечение гормонами и *экстракорпоральное* оплодотворение порой справляются с бесплодием.

ФАКТОРЫ, ЗАТРАГИВАЮЩИЕ МУЖСКУЮ ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Число клеток в сперме важно для мужской фертильности. У мужчин небольшое количество спермы или высокий процент аномальной спермы – основная причина бесплодия. В нормальном мужском эякуляте приблизительно 300×10^6 сперматозоидов (100×10^6 /мл спермы), даже притом, что теоретически всего одного сперматозоида достаточно для оплодотворения. Мужчины с количеством спермы ниже 20% от нормы бесплодны; количество спермы между 20% и 40% определяет 50%-уровень фертильности. Основания для высокого числа сперматозоидов детализировано на развороте 156.

Частота эякуляции. С момента начала производства спермы производительность постоянна и составляет приблизительно 200×10^6 /день, при этом частая эякуляция из-за чрезмерной половой активности приводит к низкому числу сперматозоидов в эякуляте и уменьшенной плодовитости спермы. Приблизительно 3–4 эякуляции в неделю, в соответствии с нормой поставки спермы из эпидидимиса, обеспечивают нормальную плодовитость.

Дефектная сперма. Патологические сперматозоиды без хвоста, с двумя хвостами, заматанными хвостами, без головки, с двумя головками или маленькой головкой составляют приблизительно 20% спермы у нормальных плодовитых мужчин; более высокие пропорции связаны с более высоким уровнем бесплодия.

Высокая температура. Образование спермы оптимально при 32° , на пять градусов ниже температуры тела. Если яички сохраняются в теле или слишком близки к нему, семясобирающие трубочки дегенерируют и формирование спермы прекращается, хотя это обратимо, если была сделана операция против крипторхизма. Атлеты, как известно, утягивают свои гениталии, но это может привести к снижению количества спермы, уменьшая плодовитость; 30 минут в горячей (43 – 45°) ванне могут привести к 90%-му снижению числа сперматозоидов.

Другие факторы, влияющие на мужскую фертильность. Чрезмерное потребление алкоголя, серьезные стрессы, недоедание, некоторые инфекции (свинка), соли кадмия, а также некоторые естественные составы и препараты уменьшают количество спермы и плодовитость. Госсипол, препарат хлопкового масла, ингибирует сперматогенез на обратимой основе, инактивируя сперматиды. Госсипол и гормон ингибин, известный ингибитор ФСГ, клеток Сертоли и сперматогенеза, являются потенциальными мужскими противозачаточными средствами. Облучение рентгеновскими лучами и другие формы ионизирующей радиации уменьшают мужскую плодовитость. Производство спермы выше зимой, не зависимо от температуры мошонки.

ФАКТОРЫ, ЗАТРАГИВАЮЩИЕ ЖЕНСКУЮ ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Старение спермы и яйцеклетки. Сперма в женских половых путях быстро стареет, но все же сохраняет подвижность и способность оплодотворить в течение максимум четырех дней; выживание является лучшим в цервикальной слизи. Недавно была овуляция, яйца зрелы – наилучшее время для оплодотворения, спустя приблизительно 12 часов после овуляции. После того яйцеклетки постепенно становятся перезрелыми, не способными к оплодотворению.

С возрастом фертильность женщин снижается. Поскольку оогонии делятся только в эмбриональный период, яйцеклетки яичника имеют тот же возраст, что и сама женщина. Большинство ооцитов погибает при атрезии у девочки в детстве. Снижение продолжается во взрослый период. К возрасту 50 лет яичники уже не имеют в запасе основных фолликулов и ооцитов. В результате овариальных потерь менструальные циклы и овуляция становятся нерегулярными, приводя к постепенному снижению фертильности. Показатели частот беременностей уменьшаются, начиная с возраста сорока

ФЕРТИЛЬНОСТЬ И КОНТРАЦЕПЦИЯ

лет. К пятидесяти годам почти все женщины бесплодны. Это – фаза *менопаузы*, характеризующаяся прекращением менструальных циклов, овуляции, фертильности и беременности. Хотя мужчины демонстрируют постепенное сокращение плодовитости к старости, семенники не затрагивают возрастные изменения, аналогичные яичниковым, также нет никакого мужского эквивалента состоянию менопаузы. О некоторых мужчинах известно, что они становились отцами, даже когда им было за восемьдесят.

Гормональная терапия увеличивает женскую фертильность. Инъекции гонадотропинов ЛГ и ФСГ или ХЧ увеличивают число фолликулов, развивающихся в яичниках, а также возможность их овуляции и рост желтого тела. В результате повышается фертильность и вероятность беременности. Еще недавно очищенный препарат ГРГ или его аналог (кломифен) использовались, чтобы увеличить эндогенную секрецию ЛГ и ФСГ.

Экстракорпоральное оплодотворение. Если в *естественных условиях* лечение бесплодия терпит неудачу, может быть предпринято *экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)*. Женщина подвергается гормональной стимуляции, как описано выше, а из маточной трубы выделяется яйцеклетка. Сперма собирается, промывается и добавляется к яйцеклеткам в стеклянных пробирках или микробиологических чашках. После оплодотворения зиготе позволяют развиваться до стадии 4–8 клеток. Несколько таких эмбрионов помещают в полость матки лечившейся прогестероном женщины, где им позволяют имплантироваться. Методы ЭКО увеличивают вероятность беременности с 0 приблизительно до 20% – замечательный результат, учитывая, что обычная норма успешной беременности в фертильных парах составляет в лучшем случае 40%. Лечение бесплодия чаще по сравнению со здоровыми людьми приводит к множественным родам.

"КОНТРАЦЕПЦИЯ" ОЗНАЧАЕТ МЕРЫ ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Контрацепция, или "контроль рождаемости", может быть достигнута разными механическими и физиологическими методами. Противозачаточные методы стремятся уменьшить фертильность или снизить шанс наступления беременности, предотвращая овуляцию, встречу спермы и яйцеклетки, оплодотворение или имплантацию.

Календарный метод основан на времени овуляции и выживания спермы. При *методе ритма* от полового акта воздерживаются в период от 4 дней до и вплоть до 3 дней после овуляции, когда женщины являются наиболее фертильными (с учетом 4-дневного времени выживания спермы в женских половых путях). Время овуляции может быть оценено по уровню *базальной температуры тела*, т.е. каждое утро, проснувшись и еще не встав с постели, причем чаще всего – в анальном отверстии. Спустя один—два дня после овуляции температура тела повышается на $0,4^\circ\text{C}$ от нижнего уровня $36,4^\circ\text{C}$ на 13-й день до верхнего уровня в $36,8^\circ\text{C}$ на день 22-й; повышение вызвано увеличением прогестерона желтого тела.

Оральные контрацептивы – противозачаточные таблетки, ингибирующие овуляцию. *Противозачаточные женские таблетки* содержат синтетический эстроген – один или в смеси с прогестероном; они предотвращают овуляцию торможением по принципу обратной связи повышения ЛГ в цикле и его всплески в овуляции. Одна таблетка принимается каждый день в течение 21 дня с пятого дня менструации. Менструация возобновляется через день—два после последней таблетки. Женщины, желавшие забеременеть, восстанавливают нормальные циклы через один или несколько месяцев после отмены приема таблеток. Беременность в течение первых 1–3 месяцев не поощряется из-за возможности многократной овуляции и беременности вследствие восстановления уровня гипофизарных гонадотропинов. Другие гормоны с потенциалом противозачаточных агентов – ГРГ и ингибин. Непрерывный и высокий уровень ГРГ десенсибилизирует гипофиз, уменьшая секрецию ЛГ и ФСГ и предотвращая овуляцию. Ингибин снижает ФСГ и тормозит фолликулярный рост.

ЗАДАНИЯ: Используйте красный для С и темный цвет для Е.

1. Начните с 4 факторов, влияющих на мужскую фертильность.
2. Отметьте присутствие спермы (А) среди женских факторов.

3. Раскрасьте методы контрацепции.

4. Раскрасьте два наиболее общих пункта стерилизации.

ФЕРТИЛЬНОСТЬ

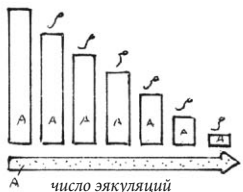
ФАКТОРЫ, ЗАТРАГИВАЮЩИЕ МУЖЧИН:

ЧИСЛО СПЕРМАТОЗОИДОВ А
НОРМА:
100 000 000 А
 на мл/семени

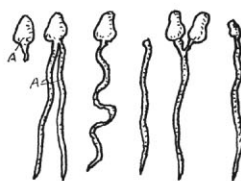
БЕСПЛОДЕН:
>20 000 000 А
 на мл/семени

ЭЯКУЛЯЦИИ А

% сперматозоидов в эякуляте



СПЕРМА А



ТЕМПЕРАТУРА А



Нормальное число сперматозоидов (~100 миллионов/мл спермы) необходимо для реализации мужской плодовитости. Снижение этого числа на 40% характеризует уменьшение мужской фертильности на 50%. Если число сперматозоидов в сперме от нормы 20% и менее, наступает бесплодие.

Чем скорее производство спермы ограничено (200 миллионов / день), несколько половых актов за сутки нежелательно, если мужчина хочет зачать ребенка.

Приблизительно 20% спермы у мужчин аномальны: у них может быть два хвоста, закрученные хвосты, отсутствовать головка или быть две головки, либо отсутствует шейка.

Оптимальная температура образования спермы 32°C (на 5°C ниже температуры тела). Если яички подвергаются воздействию высокой температуры, трубочки семяборника разрушаются, нарушая производство спермы и вызывая бесплодие (временное, процесс обратим).

ФАКТОРЫ, ЗАТРАГИВАЮЩИЕ ЖЕНЩИН:

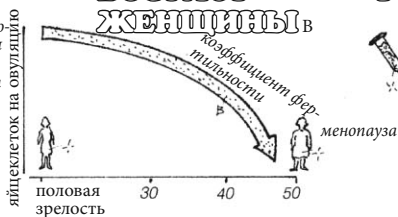
ВОЗРАСТ СПЕРМЫ, ЯЙЦЕКЛЕТКИ В



1-4 ДНЯ А
1 ДЕНЬ А
 оптимальная фертильность

Оптимальный период фертильности женщины в каждом месячном цикле длится 2 дня после овуляции. Сперма обычно живет ~1 день, иногда до 4 дней. Большинство яйцеклеток живет ~1 день, лишь не многие до 2 дней.

ВОЗРАСТ ЖЕНЩИНЫ:

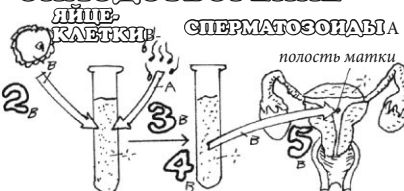


Высокая фертильность отмечена у женщин в возрасте с 20 до 35 лет. Она уменьшается в 35 и больше лет вплоть до очень низких уровней фертильности после 45 и полностью прекращается к 50 годам (менопауза).

ГОРМОНЫ / ОПОЛОДТВОРЕНИЕ:



ЛГ В
ФСГ В
ХГЧ В
1 В



Для экстракорпорального оплодотворения женщина сначала лечится гормонами (ФСГ, ЛГ, ХГЧ, ГРГ), чтобы увеличить рост фолликулов и частоту овуляции (1). Яйцеклетки собираются (2), смешиваются с мужским семенем (3) в пробирке (или микробиологической чашке) для оплодотворения (4). Ранние эмбрионы переносятся в матку лечившейся прогестероном реципиентки, и им дают время для имплантации (5).

КАЛЕНДАРНЫЙ МЕТОД

МЕНСТРУАЦИЯ С
ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ
СПЕРМЫ А
ОВУЛЯЦИЯ В
ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ
ЯЙЦЕКЛЕТКИ В
БЕЗОПАСНЫЕ ДНИ Д

В календарном методе женщина руководствуется своим ритмом, избегая полового акта в течение недели, когда вероятность оплодотворения наивысшая. Это период (от 4 дней перед овуляцией до 3 дней после). Метод учитывает время выживания сперматозоидов (4 дня) и яйцеклетки (2 дня) в половых путях женщины.

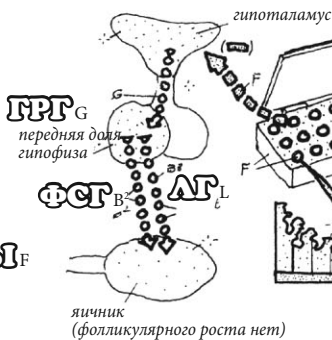
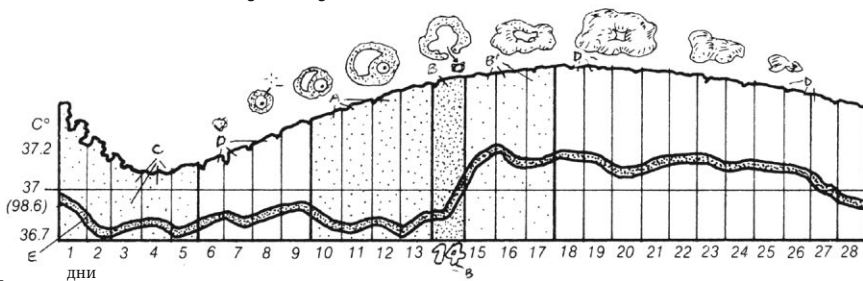
БАЗАЛЬНАЯ ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА Е

Базальная температура тела, измеренная утром, даже не вставая с постели, демонстрирует подъем на ~0,4°C после овуляции. По подъему судят об овуляции, ведь при этом идет секреция прогестерона; и длится это вплоть до следующей менструации.

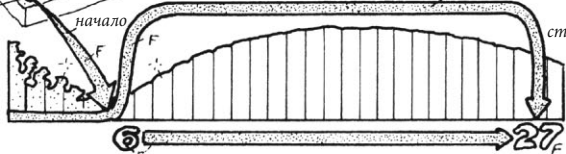
ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ Ф

Противозачаточные таблетки (пероральные женские контрацептивы, содержащие синтетический эстроген и прогестерон), принимаются в течение 21 дня после менструации. Быстрое увеличение концентрации этих эстрогеноподобных веществ в крови ингибирует высвобождение ФСГ и ЛГ, предотвращая фолликулярный рост и овуляцию.

КОНТРАЦЕПЦИЯ

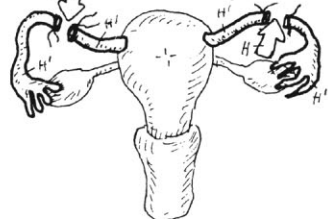


ОВУЛЯЦИИ НЕТ В
 уровень синтетических эстрогена и прогестерона в крови



СТЕРИЛИЗАЦИЯ

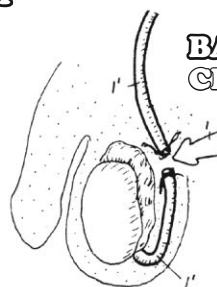
ПЕРЕВЯЗКА ТРУБ Н



МАТОЧНАЯ ТРУБА Н

Перевязка маточных труб приводит к перманентному бесплодию, так как сперма больше не может достичь овулировавшей яйцеклетки. У перевязки труб и вазэктомии (иллюстрация справа) есть 50%-й шанс на обратимость эффекта.

ВАЗЭКТОМИЯ СЕМЯПРОВОДА Г



Перезрезка и перевязка двух протоков семяпроводов является простой операцией, которая навсегда прекращает поставку спермы через семяпровод во время эякуляции, таким образом делая мужчину стерильным.

2,3-дифосфоглицерат, 54, 57

А Аборт, 129, 158

Абсорбтивные клетки, 78, 79

Абсорбция в толстой кишке, 80

в тонкой кишке, 71, 78, 79, 130

связь со скоростью метаболизма, 137

Автокатализ, 73

Автономная (вегетативная) нервная система, 29

контроль со стороны центральной нервной системы, 85

связь с артериальным давлением, 45–47

связь с гипоталамусом, 107

связь с дыханием, 51

связь с кровотоком, 39, 43

связь с минутным объемом сердца, 44

связь с мозговым веществом надпочечников, 125

связь с обменом жиров, 134

связь с объемом внеклеточной жидкости, 70

связь с пищеварением, 75

связь с секрецией гормонов, 113

связь с температурой тела, 141

связь с уровнем сахара в крови, 131

связь с частотой сердечных сокращений, 35

связь с эрекцией, 151

связь с эякуляцией, 151

связь со зрительными рефлексам, 98

связь со скоростью клубочковой фильтрации, 62

связь со слюноотделением, 72

Агглютинация, 139, 144

Агглютинины, 144

Агглютиногены, 144

Агранулоциты, 146

Аграфия, 111

Агрегация тромбоцитов, 43, 145

Агрессия, 108

Аденилатциклаза, 12, 13, 30, 69, 114

Аденин, 3, 4

Аденогипофиз. см. Передняя доля гипофиза

Аденозин, 13

Адипозная ткань, 118, 133

Адреналин, 12, 13, 30

механизм действия, 114, 125

связь с обменом жиров, 134

связь с температурой тела, 141

связь с уровнями сахара в крови, 131, 132

связь со стрессом, 125

синапсы, 88

Адренархе, 128

Адренорецепторы, 30, 125

Адренергические синапсы, 30

Адреногенитальный синдром, 128

Адренокортикотропный гормон (АКТГ), 12, 13,

117, 127, 121, 124, 127

АДФ (аденозиндифосфат), 5, 6, 12, 23, 27, 145

Азот, 52

Азотистые основания, 3, 4

Аклиматизация, 57

Аккомодация, 98

Акрозин, 156

Акромегалия, 118

Акрсомы, 156

Аксо-аксонный синапс, 88

Аксо-дендритный синапс, 88

Аксонема, 156

Аксонный транспорт, 21

Аксоны

мембранный потенциал, 15–18

обонятельных рецепторов, 105

передача нервных импульсов, 18, 19, 24, 26, 30

связь с сенсорной трансдукцией, 90

структура, 15, 18

Аксоны горизонтальных клеток, 99

Аксо-соматический синапс, 88

Активные зоны, 20

Активный иммунитет, 147

Активный транспорт, 9, 60

Актин, 2, 21, 22–26, 28, 34, 136

Алкалоз, 63–65

Аллергии, 127

Альбумины, 59, 136, 142

Альвеолы, 48–52, 55, 159

Альвеолярная вентиляция, 51

Альвеолярные клетки, млечные железы, 159

Альвеолярные мешочки, 48

Альвеолярные ходы, 48

Альдостерон, 47, 65, 69, 70, 126

Альфа-адреноблокаторы, 106

Альфа-волны, 106

Альфа-кетоглутаровая кислота, 136

Альфа-клетки, 122

Альфа-мотонейроны, 95, 97

Альфа-рецепторы, 30, 125

Альфа-ритм, 106

Амакриновые клетки, 99

Амилаза, 72, 76

Аминокислоты

абсорбция, 71, 79

дезаминирование, 127, 130, 136

незаменимые, 136

обмен, 136

реабсорбция, 60, 62

связь с глюконеогенезом, 123, 127, 130, 136

связь с гормонами, 131

синтез, 4, 136

транспорт, 9, 10

Амины, 110

Аммиак, 64, 67, 136

Амниотический мешок, 157

Амплитуда

звуковых волн, 101

мозговых волн, 106з

Ампула, 103

Амфетамины, 110

Анатомическое мертвое пространство, 51

Анафаза, 3

Анаэробный гликолиз, 5, 27, 130

Ангиотензин I, 47, 70, 126

Ангиотензин II, 47, 70, 126

Ангиотензин III, 47, 70, 88

Ангиотензиноген, 47, 70

Андроген-связывающий белок, 150, 152

Андрогены, 121, 126, 128, 135–137

Анемии, 143, 144

Анемическая гипоксия, 57

Анизотропные зоны, 22

Аноксия, 112

Антигеновые рецепторы, 147

Антигены, 148, 149

эндогенные, 148

Антидиуретический гормон (АДГ).

см. *тж.* Вазопрессин, 47, 66, 67, 69, 70, 116.

Антикодон, 4

Антимюллеров гормон, 160

Антитела, 136, 147

константная часть, 147

вариабельная часть, 147

аутоиммунные, 147

Антитромбин, 145

Антитромботические факторы, 145

Анус, 71, 80

Аорта, 37, 38

Аортальные клапаны, 36

Аортальные тельца, 56, 89

Апикальная поверхность, 2

Аполипопротеин, 135

Апопротеин, 135

Аппарат Гольджи, 1

Аппетит, 107, 131, 139

Арахидоновые кислоты, 129

Аргинин, 136

Артерии

в эндометрии, 154

давление крови, 37, 38, 45–47

ригидность артерий, 135

легочные, 31, 44, 48

печеночные, 77

почечные, 58

связь с холестерином, 135

системные, 31

скорость кровотока, 31

Артериолы

артериосклероз, 135, 136

афферентные, 58, 59, 62, 70

восходящая ободочная кишка, 80

дилатация, 43

кровоток, 31, 37, 38, 45

легочные, 48

связь с норадреналином, 125

связь с эрекцией, 151

структура, 39

эфферентные, 58, 59, 62

Аспаргат, 88

Ассоциативная зона коры больших полушарий, 93

Ассоциативное обучение, 109

Ассоциативные нейроны. см. *Вставочные нейроны*

Ассоциативные области высшего порядка, 100

Ассоциативные центры, 82

Астма, 49, 129

Атаксия, 97

Атеросклероз, 135

Атетоз, 97

Атрезия, 153

Атретическое тело, 153

Атриовентрикулярные (АВ) клапаны, 36

Атриовентрикулярные (АВ) узлы, 32, 33, 35

Атриовентрикулярный (АВ) канал, 39

АТФ (аденозинтрифосфат)

метаболическая роль, 1, 5, 12, 123, 130, 133, 136, 137

- связь с синтезом белка, 4
- связь с сокращением мышц, 23, 27, 34
- синтез, 5, 6
- АТФаза, 10, 27
- Аутокринные вещества (аутакоиды), 129
- Аутоиммунные антитела, 147
- Аутоиммунные заболевания, 147
- Афазия, 111
- Афферентные артериолы, 58, 59, 62, 70
- Афферентные чувствительные нервы, 75, 82, 85, 91, 92, 95, 100
- А-цепь, 122
- Ацетат, 6, 20, 133, 135, 152
- Ацетил-КоА, 5, 6, 20, 133, 135
- Ацетилхолин, 29
 - связь с температурой тела, 141
 - связь с частотой сердечных сокращений, 13, 35
 - связь с сокращением мышц, 24, 28
 - связь с рецепторами, 20
 - связь со сном, 106
 - связь с синапсами, 88
 - связь с синаптической передачей, 19, 20, 88
 - синтез, 20
 - связь с вазодилатацией, 43, 125
- Ацетилхолинэстераза, 20
- Ацидоз, 63–65
- Ацидофилы, 117
- Ацинарные клетки, 74, 76
- Ацинарные экзокринные железы, 72
- Аэробный гликолиз, 5, 27, 130

- Б** Базальная поверхность, эпителиальных клеток, 2
- Базальная температура, 161
- Базальные ганглии, 83, 97
- Базальные клетки, 104, 105
- Базальные мембраны, 39, 59, 150
- Базальный слой, 154
- Базедова болезнь, 119
- Базиллярные мембраны, 101, 102
- Базолатеральные мембраны, 60
- Базофилы, 117, 146
- Бактерии, 80, 81, 141, 146
- Барабанная лестница, 101
- Барабанная перепонка, 101
- Барабанная струна, 104
- Барорецепторы, 45, 46, 89
- Бегущая волна, 102
- Бедренная кость, 142
- Безусловный раздражитель, 109
- Безусловный рефлекс, 109
- Белки
 - аминокислоты. *см. Аминокислоты*
 - в качестве топлива, 138
 - в клеточных мембранах, 7, 9
 - в крови, 119, 136, 142, 145, 146
 - в мышцах, 22, 24, 136
 - в плазме, 39–41, 59
 - в сперме, 151
 - катаболизм, 127, 131, 132, 136
 - конформация, 12, 14, 21
 - обмен, 6, 127, 136, 138
 - переваривание, 71, 73, 76
 - плазматические-связывающие, 114
 - при распаде мембраны, 20
 - рецепторы, 12, 13, 14, 19, 3
 - связь с голоданием, 138
 - синтез, 1, 3, 4, 109, 118, 119
 - структура, 4
 - стыкующие, 20
- Белки крови, 119, 136, 142, 145, 146
- Белки плазмы, 39–41, 59
- Белковые каналы, 6, 7, 9
- Белковые носители, 9
- Белое вещество, 83, 84, 112
- Белок, 14
- Белые кровяные клетки
- м Лейкоциты*, 43, 136, 141–143, 146, 147
- Белые/быстрые мышечные волокна, 27
- Беременность, 149, 157–159
- Бессонница, 106
- Бета-волны, 106
- Бета-окисление, 133
- Бета-адренорецепторы, 30, 125
- Бикарбонат
 - буферная функция, 63, 64
 - форма для транспорта углекислого газа, 53, 55
 - в панкреатическом соке, 74, 76
 - в сперме, 151
- Билирубин, 77, 143
- Биогенные амины, 110
- Биоэлектричество, 8, 10
- Биполярные клетки, 99
- Бислои, 7
- Бластоциста, 157
- Бледный шар, 97
- Близнецы, 157
- Близорукость, 98
- Блокада сердца, 33
- Блокаторы дофаминовых рецепторов, 110
- Блоковый нерв, 85
- Блуждающий нерв, 13, 35, 44–46, 75, 80, 85, 104
- Бодрствование, 106
- Боковая плазматическая мембрана, 2
- Боковые поверхности эпителиальных клеток, 2
- Болевые волокна А-дельта, 94
- Болевые волокна типа С, 94
- Болевые ощущения, 89, 92, 94
- Болевые рецепторы, 90
- Болезнь Аддисона, 128
- Болезнь Альцгеймера, 88, 109
- Болезнь Паркинсона, 88, 97
- Болезнь Тея-Сакса, 1
- Большая берцовая кость, 120, 142
- Большие половые губы, 149
- Большие полушария, 83, 111
- Борозды деления, 3
- Ботулинический токсин, 20
- Боуменова капсула, 58, 59, 105
- Брадикинин, 43
- Бронхи, 48
- Бронхиолы, 48, 49, 129
- Бугры четверохолмия, 83
- Бульбоуретральные железы, 149, 151
- Бунгаротоксин, 20
- Бурый жир, 139, 140, 141

- Буферные растворы, 55, 63, 64
- Быстрые синапсы, 88

- В** Вагина *см. Влагалище*,
- Вазодилатация
 - связь с температурой тела, 140, 141
 - связь с кровотоком, 46
 - связь с естественным иммунным ответом, 146
 - нервная регуляция, 43
 - связь с простагландинами, 129
 - связь со стрессом, 125
- Вазоконстрикция
 - нервная регуляция, 43
 - связь с артериальным давлением, 47, 116, 126
 - связь с кровотоком, 41, 116
 - связь с температурой тела, 140, 141
 - связь со свертываемостью крови, 145
 - связь со стрессом, 125
- Вазомоторный центр, 46
- Вазопрессин.
- см. тж. Антидиуретический гормон*, 12, 47, 66, 116
- Вазэктомия, 161
- Вакцинация, 147
- Варикозное нервное окончание гладких мышц, 28
- Варолиев мост, 83, 97
- Вдох, 48, 49, 51
- Вегетативные мотонейроны, 84
- Вегетативные рефлексy, 95
- Везикула, 21
- Венозные пучки, 46
- Вентиляция легких, 51, 56
- Вентральные корешки, 85, 95
- Вентральные рога, 84
- Венулы
 - в тонкой кишке, 78
 - давление крови, 42
 - кровоток, 37
 - скорость кровотока, 31
 - структура, 39
- Вены
 - депонирующие функции, 42, 45, 46
 - в эндометрии, 154
 - возврат крови к сердцу, 42
 - воротная, 77, 78
 - давление крови, 42, 46, 47
 - кровоток, 42, 45, 46
 - легочные, 31, 44
 - почечные, 58
 - системные, 31
 - скорость кровотока, 31
- Веретено деления, 3
- Верхнее двухолмие, 100
- Верхние мотонейроны, 96
- Вес тела, 107, 134, 138
- Вестибуло-акустический нерв, 102, 103
- Вестибуло-окулярные рефлексy, 103
- Вестибулярные рефлексy, 103
- Вестибулярные ядра, 103
- Вестибулярный аппарат, 89, 103
- Вестибулярный мозжечок, 97
- Вестибулярный нерв, 85, 103
- Вещество Р, 94
- Виagra, 151

- Вирилизм, 128
 Вирус полиомиелита, 21
 Витамин В12, 79, 143
 Витамин D, 79, 120
 Витамин К, 79, 80, 145
 Витамин А, 79, 99
 Витамины
 абсорбция, 79, 80
 транспорт, 9
 Витамины группы В, 80
 Вкус, 104
 Вкус, чувство, 104
 Вкусовое ядро, 104
 Вкусовые пороги, 104
 Вкусовые почки, 72, 104
 Вкусовые рецепторы, 89, 104
 Вкусовые сосочки, 104
 Влагалище, 149
 Внеклеточная жидкость, 69, 70, 129
 Внематочная беременность, 157
 Внешние межреберные мышцы, 49
 Внутреннее ухо, 101, 103
 Внутренние межреберные мышцы, 49
 Внутренние половые органы, 160
 Внутренние сонные артерии, 45, 46
 Внутренняя клеточная масса, 157
 Внутрилегочное давление, 49
 Внутривенное давление, 49
 Вода
 абсорбция, 79, 80
 задержка почками, 66, 67
 молекулы, 7
 содержание в теле, 69
 ток воды через клеточные мембраны, 8–11
 Водители ритма, искусственные, 32
 Водород
 ионный насос, 10, 20, 65
 связь с гемоглобином, 54, 55
 связь с кислотно-щелочным балансом, 63, 64
 связь с кислотой желудка, 73
 связь с клеточным метаболизмом, 5, 6
 связь с регуляцией дыхания, 56, 63
 транспорт, 55
 Водородные связи, 3, 7
 Водянистая влага, 98
 Водянка см. Отек, 40, 46, 146
 Водяные каналы, 69
 Возбуждающие каналы, 19
 Возбуждающие нейроны, 87
 Возбуждающие синапсы, 19, 87, 92
 Возбуждение, 24, 82
 Волокна вкусовой чувствительности, 104
 Волокна Пуркинье, 32
 Волокнистые тязи, 111
 Волокно, 80
 Волосы, 140, 141
 Волосковые клетки, 89, 101–103
 Вольфовы каналы, 160
 Воротная вена, 77, 78
 Ворсинки хориона, 157
 Ворсинки, 78
 Воспалительная реакция, 129
 Восприятие горького, 104
 Восходящая активирующая ретикулярная система (ВАРС), 106
 ВПСП (возбуждающий постсинаптический потенциал), 19
 Временная суммация, 87
 Врожденные иммунные ответы, 146
 Вставочные нейроны, 75, 84, 94, 95
 Вторая линия обороны, 146
 Вторичные мессенджеры (посредники), 12, 13, 14
 Вторичные ооциты, 153
 Вторичные половые признаки, 152
 Вторичные слуховые ассоциативные зоны, 111
 Вторичные сперматоциты, 150
 Вторично активный транспорт, 9
 Вульва, 149
 Входные нейроны, 91
 Выдох, 48, 49, 51, 51
 Выработка тепла см. Теплопродукция, 140, 141
 Высшие мозговые центры, 45
 Выявление признаков, 93
Г Галактоза, 76, 79, 130
 Гаметы, 149, 153, 156, 160
 ГАМК, 88
 Гамма-мотонейроны, 95, 97, 103
 Ганглии, 75, 95
 Ганглиозные клетки сетчатки, 99, 100
 Гангрена, 140
 Гастрин, 73–75, 88
 Гастрин-секретирующие клетки, 74
 Гастроколический рефлекс, 80
 Геликотрема, 101
 Гематокрит, 142
 Гемато-энцефалический барьер, 39, 56
 Гемидесмосомы см. Полудесмосомы, 2
 Гемоглобин, 53–55, 57, 77, 136, 143
 Гемолитическая анемия, 144
 Геморагия, 46, 116, 143
 Гемофилия типа 1, 145
 Гемофилия, 145
 Гемы, 53, 143
 Генераторный потенциал, 90
 Генетический код, 3
 Гениталии, 91, 160
 Гены, 1, 14
 Гепарин, 146
 Гепатит, 77
 Гепатоциты, 77
 Гиалиновый хрящ, 121
 Гиалуронидаза, 156
 Гиалуроновая кислота, 156
 Гибридные белки, 20
 Гигантизм, 118
 Гидролитические ферменты, 1, 76
 Гидростатическое давление, 40
 Гидрофильные силы, 7
 Гидрофобные растворенные вещества, 7
 Гидрофобные силы, 7
 Гипергликемия, 122, 124
 Гиперметропия, 98
 Гиперплазия, 139
 Гиперполяризация, 99
 Гиперполяризованная мембрана, 16, 19
 гиперчувствительность, 139
 Гипертиреоз, 119
 Гипертоническая моча, 66
 Гипертонические интерстициальные жидкости, 66
 Гипертония, 127, 129, 134, 135
 Гипертрофическое ожирение, 138
 Гипертрофия, 139
 Гиперфагия, 124
 Гипогликемия, 112, 128, 131
 Гипогонадизм, 152
 Гипокальциемическая тетания, 120
 Гипоксия, 57, 112, 143
 Гипоталамические гормоны, 107, 113, 115–118, 125, 127, 134, 158, 159
 Гипоталамические механизмы, 139
 Гипоталамические центры, 105
 Гипоталамический глюкостат, 131, 134
 Гипоталамический центр голода и насыщения, 131
 Гипоталамическое ожирение, 138
 Гипоталамо-гипофизарная система, 116
 Гипоталамус, 83, 85, 108
 дифференциация, 160
 организация, 107
 связь с артериальным давлением, 45, 47
 связь с дневными ритмами, 107
 связь с овариальным циклом, 155
 связь с приемом пищи, 107, 138
 связь с сексуальным поведением, 107
 связь с сохранением воды, 66
 связь с температурой тела, 107, 141
 связь с тестостероном, 152
 связь с уровнями сахара в крови, 131
 связь с чувством вкуса, 104
 связь со сном, 106
 функции, 107
 эндокринные функции, 107, 113, 115–118, 125, 127, 134, 158, 159
 Гипотиреоз, 119
 Гипотоническая моча, 66
 Гипотония, 97, 128
 Гипофиз, 83, 113, 115
 задняя доля, 116, 158
 передняя доля, 116–118, 152, 155
 промежуточная доля, 116
 связь с гипоталамусом, 107
 Гипофизарные портальные капилляры, 117
 Гипофизарный стебель, 116
 Гипофизотропные гормоны, 117
 Гиппокамп, 108
 Гистамин, 94, 129, 146
 синапсы, 88
 Гистотоксическая гипоксия, 57
 Главные клетки, 73, 120
 Главный комплекс гистосовместимости, 148
 Гладкая эндоплазматическая сеть, 1, 77
 Гладкие мышцы
 в пищеводе, 72
 в тонкой кишке, 78
 контроль со стороны вегетативной нервной системы, 29
 сокращения, 28, 29, 32, 34–36, 44
 структура, 28
 участие в регуляции кровяного давления, 37, 39, 43

- участие в регуляции лимфотока, 41
- Глаз, 98–100
- Глазодвигательный нерв, 85
- Гликоген, 5, 123, 125, 130, 133, 138
- Гликогенез, 130
- Гликогеновое древо, 123, 130
- Гликогенолиз, 123, 125, 127, 130, 131
- Гликолиз молочной кислоты, 27
- Гликолиз, 5, 6
- Гликопротеины, 7, 121, 144
- Глицириды, 77
- Глицерин, 6, 71, 76, 123, 130, 131, 133, 134, 136
- Глицин, 88
- Глобин, 143
- Глобулины, 136, 142
- Гломерулярные капилляры, 40
- Глотание, 72
- Глотка, 48, 71, 72
- Глубокая центральная борозда, 83
- Глубокие депрессии, 110
- Глутамат, 88
- Глюкагон, 114, 122, 123, 131, 132
- Глюкоза
 - абсорбция, 79
 - уровни в крови, 122–124, 130–132, 138
 - в головном мозгу, 112
 - калорийность, 138
 - переваривание, 76
 - связь с гормоном роста, 118
 - связь с печенью, 130
 - метаболизм, 5, 6, 27
 - реабсорбция, 60–62
 - запас, 130
 - синтез, 123, 127, 130, 133, 136
 - транспорт, 9, 10
- Глюкозо-6-фосфат, 130
- Глюкозотолерантный тест, 124
- Глюкозурия, 124
- Глюкокортикоидные гормоны, 126, 159
- Глюконеогенез, 123, 127, 130, 133, 136, 138
- Глюкорецепторы, 89
- Глюкостатическая теория, 138
- Глюкостатический центр, 131
- Глюкуроид билирубина, 77
- Гнойник, 146
- Головной мозг
 - базальные ганглии, 83, 97
 - варолиев мост, 51, 83, 97
 - вес, 112
 - гипоталамус см. Гипоталамус
 - инсульты, 135
 - кора больших полушарий
 - см. *Кора больших полушарий*
 - лимбическая система см. Лимбическая система
 - лингвистические связи, 111
 - метаболизм, 112
 - мозжечок, 83, 97, 103, 112
 - нейросекреторные клетки, 116
 - общие функции, 83
 - приток крови, 112
 - продолговатый мозг см. *Продолговатый мозг*
 - связь с болью, 94
 - связь с гормонами щитовидной железы, 119
 - связь с дефекацией, 80
 - связь с инстинктом, 108
 - связь с катехоламинами, 125
 - связь с медиаторами, 110
 - связь с обонянием, 105
 - связь с обучением, 108, 109
 - связь с памятью, 108, 109
 - связь с пищеварением, 75
 - связь с психическими расстройствами, 110, 112
 - связь с равновесием, 103
 - связь с рационом, 138
 - связь с рефлексами, 95
 - связь с сознательным контролем, 96, 97
 - связь с соматическими сенсорными путями, 92
 - связь с температурой, 141
 - связь с уровнями сахара в крови, 112, 131
 - связь с эмоциями, 108
 - связь с эндокринной системой, 115
 - связь с эрекцией, 151
 - связь со вкусом, 104
 - связь со зрением, 100
 - связь со сном, 106
 - слуховые центры и прикрепление, 102
 - средний мозг, 83, 97, 103, 107
 - структура, 83
 - таламус, 92, 94, 97, 102, 104
 - функциональная организация, 82
- Головной мозг см. *тж. Базальные ганглии; Кора больших полушарий; Лимбическая система, 83*
- Голод, 107, 131
- Голодание, 138
- Голосовая щель, 72
- Голубое пятно, 106, 110
- Гомеостаз, 107, 115
- Гомункулус
 - моторный гомункулус, 96
 - сенсорный гомункулус, 93
- Гонадотропин, 117, 153
- Гонадотропин-рилизинг гормон, 117, 152, 155
- Гонадотропные клетки, 117, 152
- Гонады, 109
- Горизонтальные клетки, 99
- Гормон роста
 - воздействие на метаболизм, 117, 118, 131, 132, 134, 129
 - воздействие на рост, 118, 121, 159
- Гормон-рецепторный комплекс, 114
- Гормон-чувствительная липаза, 134
- Гормоны гипофиза, 113, 116–118, 131, 153–155, 148
- Гормоны надпочечников, 125–129
- Гормоны щитовидной железы, 114, 119–121, 134, 136, 137, 141
- Гормоны, 1
 - антидиуретический, 47, 66, 67, 69, 70, 116
 - гипоталамические, 107, 113, 115–118, 125, 127, 134, 158, 159
 - гипофизарные, 113, 116–118, 131, 153–155, 158
 - клеточные механизмы действия, 114
 - коммуникационные формы, 113
 - локальные, 129
 - надпочечников, 125–129
 - определение, 113
 - панкреатические, 113, 122–124
 - паращитовидной железы, 120
 - регуляция, 115
 - связь с артериальным давлением, 47
 - связь с беременностью, 158
 - связь с кровотоком, 113–115
 - связь с нервной системой, 113
 - связь с обменом белков, 136
 - связь с обменом жиров, 134
 - связь с овуляцией, 153–155
 - связь с пищеварением, 73, 74
 - связь с ростом костей, 120, 121
 - связь с уровнем обмена веществ, 137
 - связь с уровнем сахара в крови, 131, 132
 - связь с уровнем холестерина в крови, 135
 - связь с функцией семенников, 152, 149, 150, 152, 160
 - щитовидной железы, 114, 119–121, 134, 136, 137, 141
 - эндокринные, 113, 129
 - яичников см. *Прогестерон; Эстроген*
- Гортань, 48, 72
- Госипол, 150, 161
- Граафовы пузырьки, 153
- Градиент концентрации, 8–11, 17
- Градиенты давления, 8
- Градиенты, 8–11
- Градуальные потенциалы см. *Локальный ответ, 90*
- Гранулезные клетки, 153, 154
- Гранулоциты, 146
- Гранулярные клетки, 105
- Грибовидные сосочки, 104
- Громкость, 101, 102
- Грубые ощущения, 92
- Грубые тактильные ощущения, 89, 92, 93
- Грудь, 158, 159
- Грудина, 49, 142
- Грудная клетка, 49
- Грудные лимфатические протоки, 41
- Грудные нервы, 85
- Группы крови, 144
- ГТФ (гуанозинтрифосфат), 12, 13, 14, 43
- ГТФаза, 12, 14
- Гуанилатциклаза, 88
- Гуанилциклаза, 43
- Гуанин, 3, 4
- Гуанозиндифосфат (ГДП), 12, 13, 14
- Губчатая кость, 120
- Губы, 72, 91
- Гуморально опосредованные ответы, 147
- Гуморальный иммунитет, 147
- Гусиная кожа, 140, 141
- ▲ Давление крови
 - артериальное, 37, 38, 45–47
 - в венах, 42
 - венозное, 42, 46, 47
 - гипертония, 127, 134, 135
 - гормональная регуляция, 47, 126
 - измерение, 37, 38
 - капиллярное, 40, 46, 47, 59
 - нервная регуляция, 45, 46
 - связь с вазоконстрикторами, 43, 46
 - связь с почками, 47

связь с сердечными циклами, 36
Давление наполнения желудочков, 44
Давление, 8
газа, 52
крови. см. *Давление крови*
онкотическое, 40, 59
осмотическое, 8, 40, 69
парциальное, 52, 54
респираторное, 49, 50
Дальнозоркость, 98
Двенадцатиперстная кишка, 73, 78, 113
Двигательная кора рук, 111
Двигательные концевые пластинки, 24
Двигательные нервы, 82, 95
Двигательные центры среднего мозга, 107
Двигательные центры, 82
Двигательный гомункулус, 96
Двойная мембрана, 6
Дегидратация, 12, 124
Деградация ферментов, 30
Дезоксигемоглобин, 53, 55
Дезоксирибоза, 3, 4
Деление клеток, 3, 157
Дельта-волны, 106
Дельта-клетки, 122
Дендриты, 15, 87, 90
Дендро-дендритные синапсы, 88
Деполаризация, 16–19, 87
Деполаризирующая мембрана, 15, 16
Депрессия, 110, 112
связь с серотонином, 110
Десмосомы, 2, 78
Дефекация, 71, 80
Дефосфорилирование, 10
Децибелы, 101
Джеймс Олдс, 108
Диапедез, 146
Диарея, 81
Диастола, 36, 38
Диастолический потенциал, 32
Диастолическое давление, 38
Диафиз, 120
Диафрагма (дыхательная структура), 42, 49
Диафрагмальный нерв, 51
Диацилглицерол (ДАГ), 13, 30
Дивергенция нейронов, 87
Дигидрофосфат, 64
Диглицериды, 71
Динамин, 20
Динамическое равновесие, 103
Динеин, 1, 21
Дипептиды, 76, 79, 136
Дисахариды, 71, 76
Диск зрительного нерва, 99
Дискриминативные аспекты, 92
Дислексия, 111
Дисметрия, 97
Дистальные каналы, 62, 64–68, 69
Дистальный нефрон, 62, 65
Диффузия, 8, 9, 21, 52, 60
Диффузная таламическая проекционная система, 106
Длина/натяжение мышцы, регуляция, 89
Длинноцепочечные жирные кислоты, 79

Дневное зрение, 99
Дневные ритмы, 107
ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), 1, 3, 4, 156
Дно желудка, 73, 74
Добавочный нерв, 85
Долговременная память, 109
Дорсально-корешковый ганглий, 91
Дорсальные рога, 84
Дофамин, 30, 110, 117, 159
синапсы, 88
Дочерние клетки, 3
Дрожательный центр, 141
Дуга аорты, 45, 46
Дугообразный пучок, 111
Дуоденальные гормоны, 70
Дуоденальный просвет, 76
Дыхание
клеточное, 5, 6
легкие. см. *Легкие*
механика дыхания, 49
нервная регуляция, 51
связь с гипоксией, 57
связь с кислотно-щелочным балансом, 63
структура дыхательных путей, 48
химический контроль, 56
Дыхание, биомеханика. см. т.ж. *Легкие*, 49
Дыхательная цепь, 6
Дыхательные пути, 50, 51
Дыхательные центры, 56
Дыхательный насос, 42
Дыхательный объем, 51

Е Евнухоидизм, 152

Ж Жгуты, 21, 156

Жевание, 72
Железо, 53, 79, 143
Железы желудка, 73
Железы под контролем гипофиза, 115, 117
Желобовидные сосочки языка, 104
Желтое тело, 129, 153–155, 158
Желтуха, 77
Желудок, 73, 74, 113
Желудочки, 31, 32, 36, 42
Желудочно-кишечные язвы, 81
Желудочные железы, 74
Желудочные соки, 71, 73, 75
Желудочный ингибиторный пептид, 74
Желчные камни, 77
Желчные кислоты, 77, 135
Желчные пигменты, 77, 79, 143
Желчные протоки, 77
Желчные соли, 77, 79, 135
Желчный пузырь, 74, 77
Желчь, 71, 74, 77, 135
Женские гаметы, 149, 153
Жизненная емкость легких, 51
Жирные кислоты
абсорбция, 71, 79
в цикле Кребса, 6, 27
метаболизм, 125, 133
насыщенные, 135
образование триглицеридов, 123

переваривание, 77
полиненасыщенные, 135
происхождение из аминокислот, 136
происхождение из распада триглицеридов, 76, 132, 134
связь с гормоном роста, 118
Жировая ткань, 159
Жировые депо, 138
Жировые клетки, 118, 134
Жирорастворимые витамины, 79
Жиры
абсорбция, 79
бурые, 140, 141
запас, 138
как источник топлива, 138
метаболизм, 6, 118, 127, 133–135, 138
мононенасыщенные, 135
насыщенные, 135
переваривание, 71, 74, 77
полиненасыщенные, 135
связь с терморегуляцией, 140
солубилизирующие агенты, 77
химия, 133

З Заглатывание, 72

Заднепроходной канал, 80
Задняя доля гипофиза, 116, 158
Запор, 81
Заряженные группы, 77
Застойная гипоксия, 57
Затылочная доля, 83
Заякоривающие филamentos, 41
Звуковые волны, 101
Зигота, 157, 160
Зимоген, 73
Зимогенные гранулы, 76
Злокачественная анемия, 143
Зоб, 119
Зрачки, 98
Зрелое желтое тело, 153
Зрелые фолликулы, 153
Зрение, 98–100
Зрительная кора, 100
Зрительные ассоциативные зоны, 100, 111
Зрительные поля, 100
Зрительный нерв, 85, 98–100
Зрительный пурпур, 99
Зубы, 72

И Избирательный рекрутинг, 90

Избыточный вес, 139
Излучение тепла, 140
Извольномическое расслабление желудочков, 36
Извольномическое сокращение желудочков, 36
Изометрические сокращения, 25
Изотоническое сокращение, 25
Изотропные зоны, 22
Изоцитрат, 6
Илеоцекальный клапан, 80
Иммунный ответ, 146, 147
Иммуноглобулины, 147
секреторные, 147
Имплаентация, 157, 161

- Ингибин, 152, 155
Ингибирование ферментов, 110, 127, 130, 136
Ингибирование, 82
Индекс массы тела, 139
Индекс талии и бедер, 139
Инкубационный период, 26
Инозитол фосфолипид, 13, 30
Инстинкт, 108
Инсулин
дефицит, 124
связь с гормоном роста, 118
связь с ожирением, 134
связь с ростом млечных желез, 159
связь с синтезом белка, 136
связь с уровнем сахара в крови, 131, 132
синтез, 122
физиология, 123
Инсулиновые рецепторы, 14, 123
Инсулиноподобный фактор роста (ИФР), 113, 117, 118
Интенционный тремор, 97
Интерлейкины, 148
Интерстициальные клетки, 150, 152
Интерфаза, 3
Инулин, 61
Информационная рибонуклеиновая кислота (иРНК), 4
Ионные каналы, 16, 18, 19, 30
Ионный ток, 8
Ионы аммония, 64
Ионы кальция, 135
Испарение, 140
ИФР (инсулиноподобный фактор роста), 113, 117, 118
Ишемическая гипоксия, 57
Ишемическая фаза, 154
Ишемия, 135
- Й** Йод, 119
Йодид, 119
- К** Кал, 80, 81
Календарный метод, 161
Калиевые каналы, 13, 15–17, 32, 35
Калий
абсорбция, 79
калий-натриевый насос, 10–17, 32, 34, 60, 64
регуляция, 65, 126
связь с вазодилатацией, 43
связь с обменом протонов, 65
секреция в толстой кишке, 80
Калоригенное действие, 118
Калории, 137, 138
Калориметрия, 137
Кальмодулин, 13, 20, 28, 43, 114
Кальциевые каналы, 19, 20, 30
Кальциевый насос, 10, 13, 24, 35
Кальций
абсорбция, 79
гормональная регуляция, 120
как вторичный посредник, 13, 114
связь с атеросклерозом, 135
связь с синтезом инсулина, 122
связь с сокращением мышц, 1, 23, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 35
Кальций в плазме, 120
Кальций-связывающий белок, 13, 79
Кальцитонин, 120
Кальцитриол, 120
Канал улитки, 101
Каналы натриевый, 15–18, 32
Капацитация, 156
Капиллярное русло, 39, 40
Капилляры кровотока, 37
в тонкой кишке, 78, 79
гломерулярные, 58, 59
диффузия растворенных веществ, 8, 39, 52, 54
кровенное давление, 40, 46, 47, 59
легочные, 40, 48
лимфатические, 41
печеночные, 77
реабсорбция, 40
скорость кровотока, 31
структура, 39
терморегуляторная функция, 140
типы, 39
фильтрация, 40
Капсулы, 58
Карбаминогемоглобин, 53
Карбоангидраза, 55, 63, 76
Карбоновая кислота, 136
Кардиальный сфинктер, 73
Карликовость, 118, 136
Каротидные тельца, 56, 89
Каротидный синус, 45
Кастрация, 152
Каталитический рецептор, 14
Катехоламины, 30
механизм действия, 114
связь с метаболизмом жиров, 134
связь с уровнями сахара в крови, 131, 132
связь с частотой сердечных сокращений, 35, 44
связь со скоростью метаболизма, 137
связь со стрессом, 125, 127
Катехол--метилтрансфераза, 30
Кетоацидоз, 124
Кетоглутаровая кислота, 6
Кетоз, 124
Кетокислоты, 136
Кетоновые тела, 112, 133, 134
Киназа легких цепей миозина (), 28, 43
Кинезин, 1, 21
Кинестетические рецепторы, 89
Кинетосомы, 2
Кинин, 94
Киноцилия, 103
Кислое, 104
Кислород
диффузия через стенки капилляров, 8, 39, 52, 49
кислородное голодание, 46, 57
обмен с углекислым газом, 48 52–55
парциальное давление, 52
регуляция дыхания, 56
связь с вазодилатацией, 43
связь с гемоглобином, 53, 54
связь с головным мозгом, 112
связь с гормонами щитовидной железы, 119
связь с клеточным метаболизмом, 5, 6
связь с синтезом АТФ, 5, 6
транспорт, 9, 48, 52–55
Кислота (ы)
желудочная, 71, 73
желчные, 77, 135
метаболические, 63
связь с вазодилатацией, 43
секреция, 129
Кислотно-щелочной баланс, 63, 64
Кислый раствор, 63
Кишечник
тонкая кишка, 71, 78, 79
толстая кишка, 71, 80
Кишечно-печеночная система воротной вены, 71
Кишечные крипты, 78
Кишечный сок, 71
Клапаны в сердце, 36
в лимфатическом протоке, 41
в венах, 42
Клатрин, 20
Клетки Беца, 96
Клетки желтого тела, 154
Клетки Лейдига, 150, 152, 160
Клетки обонятельных рецепторов, 89, 105
Клетки памяти, 147, 148
Клетки печени, 77
Клетки протоков, 74
Клетки Пуркинье, 97
Клетки Сертоли, 150, 152
Клетки
внутриклеточный метаболизм, 5, 6
нервные. см. *Нейроны*
синтез белка, 4
скелетных мышц, 22–27
соединительной ткани, 2
структура, 1
эпителиальные, 2
Клеточная мембрана, 1, 2, 135
гормональное воздействие, 114
структура, 7
трансмембранный транспорт, 8–17
Клеточная паутина, 2
Клеточные иммунные ответы, 147
Клеточный иммунитет, 147, 148, 149
Клеточный энергетический метаболизм, 123
Клиренсинулина, 61
Клиренс, 61
Клитор, 149
Клон, 139, 147
Клубочек, 58, 59, 105
Клубочковая зона, 126
Клыки, 72
Кодон, 4
Кожа
связь с терморегуляцией, 140
сенсорные единицы, 91
Кожная вазодилатация, 141
Кожные холодовые рецепторы, 141
Колбочки, 89, 99
Коленный рефлекс, 95
Коллаген, 121, 136, 145

- Коллатерали, 92
Коллоид, 119
Коллоидное осмотическое давление, 40
Колонки глазного доминирования, 100
Колхицин, 21
Комедиаторы, 88
Комнатный калориметр, 137
Компактная костная ткань, 120
Комплекс окоченения, 23
Комплементарные пары оснований, 3
Конвекция тепла, 140
Конвергентная рефлекторная реакция, 98
Конвергенция нейронов, 87
Консолидация памяти, 109
Контрацепция, 161
Контроль движений, произвольный, 96, 97
Контроль рождаемости, 161
Конформация, 12, 14, 21
Концевые ветви, 91
Концевые колбы Краузе, 89
Кооперативное поведение, 53, 54
Кооперативное связывание, 53, 54
Копчиковый нерв, 85
Кора больших полушарий, 82, 108
 лингвистические связи, 111
 моторная, 96
 обонятельная, 105
 полушарная специализация, 83, 111
 связь с дыханием, 51
 связь с обучением, 109
 связь с чувством вкуса, 104
 связь со скоростью метаболизма, 112
 связь со сном, 106
 сенсорная, 93, 94, 96
 слуховая, 102
 структура, 83
Кора мозжечка, 97
Корешки спинного мозга, 85, 95
Корково-ядерный путь, 96
Корковые нефроны, 58
Короткоцепочечные жирные кислоты, 79
Кортиев орган, 101, 102
Кортизол, 126
 связь с липолизом, 134
 связь с синдромом Кушинга, 128
 связь с уровнем глюкозы в крови, 127, 131, 132
 связь со стрессом, 127
Кортикальный слой, 23
Кортикоспинальный путь, 96
Кортикотропин, 127
Кортикотропин-рилизинг-гормон, 127, 131
Кортикотропные клетки, 117, 127
Костная мозоль, 121
Костные клетки, 120, 121
Костный мозг, 142, 143, 146
Косточки среднего уха, 101
Кость
 рост, 118, 120, 121
 связь с регуляцией кальция, 120
 сращение переломов, 121
 структура, 121
Котранспорт, 9, 10, 20, 30, 60, 62
Кохлеарные ядра, 102
Коэнзим А (КоА), 6, 20
Красное ядро, 97
Красные кровяные тельца см. Эритроциты, 39
 агглютинация, 144
 гемоглобин, 53–55, 57, 77, 136, 143
 разрушение, 77
 структура, 143
 формирование, 142
 функция, 142, 143
Красные/быстрые мышечные волокна, 27
Красные/медленные мышечные волокна, 27
Красный костный мозг, 142
Краткосрочная память, 109
Крахмальные зерна, 71, 72, 76, 130
Креатинфосфат, 27
Крестцовые нервы, 85
Кретинизм, 119
Криста, 97
Кристаллы гидроксиапатита, 121
Кровеносные сосуды. см. *Артерии; Вены; Вазодилатация; Вазоконстрикция; Вены; Капилляры*
Кровоостанавливающая мера, 145
Кровоток
 в коже, 140
 в легких, 31, 48
 в тонкую кишку, 78, 79
 венозное депонирование и возврат крови, 42, 45, 46
 геморрагия, 46
 к головному мозгу, 112
 к желудочно-кишечному тракту, 75
 к печени, 77
 к почкам, 58, 59, 62, 68
 капиллярная структура и диффузия
 растворенных веществ, 39
 минутный объем сердца, 44, 45
 нервная регуляция, 43, 46
 связь с гормонами, 113–115
 связь с давлением крови. см. Давление крови
 связь с осанкой, 46
 скорость кровотока, 31
 стационарное состояние, 31
 физика, 37
 фильтрация и реабсорбция в капиллярах, 40
 химическая регуляция, 43
Кровь
 агглютинация, 144
 группировка, 144
 лейкоциты см. Лейкоциты
 материнская, 157
 объем, 126, 142
 свертывание, 142, 145
 сгустки, 135
 состав, 142
 температура, 141
 ток. см. *Кровоток*
 уровни глюкозы, 122–124, 130–132, 138
 формирование, 142
 функции, 142
 эритроциты см. Эритроциты
Кровяные сгустки см. Тромб, 135
Круговые складки, 78
Купол, 103
Кураре, 20
Кэспирующий белок, 21
▲ Лактаза, 81
Лактат, 130
Лактация, 116
Лактоза, 159
Лакуна, 120
Латеральное коленчатое тело, 100
Латеральное торможение, 91
ЛВП, 135
Левая лобная доля, 111
Левое полушарие, 111
Левое предсердие, 31, 32, 36
Левый желудочек, 31, 32, 36
Легкие
 вентиляция, 51
 выведение углекислого газа, 53, 55
 диффузия, 52
 забор кислорода, 48, 52–55
 капилляры, 40, 48
 кровоток, 31, 48
 механика дыхания, 49
 нервная регуляция, 51
 обмен кислорода и углекислого газа, 48, 52
 объем воздуха, 51
 поверхностно активные вещества, 50
 поверхностное натяжение, 50
 связь с гипоксией, 57
 структура, 48
 химический контроль, 51
Легкие цепи антител, 147
Легочная вентиляция, 51
Легочные артерии, 31, 44, 48
Легочные вены, 31, 44
Лейкотриены, 129
Лейкоциты, 43, 136, 141–143, 146, 147
Лептин, 134, 139
Лестница преддверия, 101
Либи́до, 128
Лизосомальные ферменты, 121, 146, 147, 157
Лизосомы, 1, 10, 14, 119, 136, 146
Лизоцимы, 72
Лимбическая система, 83
 связь с биогенными аминами, 110
 связь с болью, 94
 связь с гипоталамусом, 107
 связь с инстинктами, 108
 связь с обонянием, 105
 связь с эмоциями, 108
 связь со вкусом, 104
 структура, 108
Лимфатическая жидкость, 40, 41
Лимфатическая система, 41, 71
Лимфатические капилляры, 78
Лимфатические протоки, 41
Лимфатические сосуды, 40, 41
Лимфатические узлы, 41, 147
Лимфоидный орган, 148
Лимфокины, 148
Лимфообращение, 41
Лимфоциты, 41, 146, 147
Липаза, 74, 76, 77, 123, 129, 133

- Липидный бислой, 1, 7, 9
 Липогенез, 136
 Липолиз, 125, 127, 130, 131, 133, 134
 Липопротеинлипаза, 135
 Липопротеины высокой плотности, 135
 Липопротеины низкой плотности, 135
 Липопротеины очень низкой плотности, 135
 Липопротеины промежуточной плотности, 135
 Липопротеины, 79, 135
 Листовидные сосочки языка, 104
 Лихорадка, 141
 Лицевой нерв, 85, 104
 ЛНП, 128
 Лобная доля, 83, 110, 111
 Ложноножки, 145, 146
 Локальные тормозные потенциалы, 88
 Локальный ответ, 90
 ЛОНП, 135
 ЛПП, 135
 Луковично-губчатая мышца, 151
 Лучистый венец, 156
 Лютеинизирующий гормон (ЛГ), 117, 152–155, 160, 161
 Лютеиновая фаза, 154, 155
- М** Макрофаги, 143, 146
 Макроэнергетическая фосфатная система, 23, 27
 Макула, 103
 Малые половые губы, 149
 Малый круг кровообращения, 31, 48
 Маммотрофы, 117
 Манжета для измерения давления, 38
 Материнская кровь, 157
 Материнская ткань, 158
 Матка, 149, 156
 Маточные трубы, 149, 156
 Маточный колпачок, 161
 Маятниковобразные сокращения, 78
 Мевалоновая кислота, 135
 Медиальное коленчатое ядро (тело), 102
 Медиальный лемниск, 92
 Медиаторы, 19, 21, 30, 28, 87, 88, 110
 аспартат, 88
 бета-эндорфин, 88
 вещество P, 88
 ГАМК, 88
 глицин, 88
 глутамат, 88
 нейропептид Y, 88
 Медленные синапсы, 88
 Медленный сон, 106
 Межклеточное пространство, 2
 Межклеточные контакты, 2
 Межмышечное сплетение, 75, 78
 Межреберные мышцы, 49, 51
 Мейоз, 150, 153, 160
 Меланин, 99
 Мелатонин
 связь со сном, 106
 Мембранные потенциалы, 8, 11, 15–18
 определение, 11
 рецептор *см. тж. Потенциалы действия*, 90
 связь с передачей нервных импульсов, 15–18
 связь со внеклеточным калием, 65
 Мембраны желчных канальцев, 73
 Менархе, 154
 Менопауза, 161
 Менструальный поток (менструация), 154, 161
 Менструальный цикл, 154
 Мерцание желудочков, 33
 Местная гормональная коммуникация, 113
 Метаболизм
 в головном мозгу, 112
 калории, 137, 138
 калориметрия, 137
 обмен белков, 6, 127, 136
 обмен жиров, 6, 118, 127, 133–135
 обмен углеводов, 5, 6, 118, 130–132
 связь с АТФ, 1, 5, 123, 130, 133, 136, 137
 связь с голоданием, 138
 связь с гормонами щитовидной железы, 119
 связь с гормоном роста, 118
 связь с инсулином, 123
 связь с метаболическим теплом и физической работой, 137
 связь с натрий-калиевым насосом, 10
 связь с ожирением, 134, 138
 связь с приемом пищи, 131, 138
 связь с сокращением мышц, 27
 связь с температурой тела, 140, 141
 связь с уровнями глюкозы в крови, 122–124, 130–132, 138
 связь с адреналином, 125
 скорость метаболизма, 112, 137, 140, 141
 хранение топлива, 138
 Метаболиты, 39
 Метаболические кислоты, 63
 Метаболическое тепло, 137
 Метартериолы, 39
 Метасимпатическая нервная система, 75
 Метафаза, 3
 Метгемоглобин, 53
 Метеоризм, 81
 Метод ритма, 161
 Механизм Франка-Старлинга, 44
 Механическое пищеварение, 71
 Механорецепторы, 89
 Механоэлектрические преобразователи, 101
 Миелиновые оболочки, 18, 86, 128, 135
 Микроворсинки, 2, 60, 78, 104, 156
 Микротрубочки, 1–3, 21
 Микрофиламенты, 2
 Микседема, 119
 Мимика, мышцы, 108
 Миндалевидное тело, 105, 108
 Минералокортикоиды, 126
 Минутный объем сердца, 44, 45
 Минутный объем, 51
 Миоглобин, 27, 53, 54
 Миограммы, 26
 Миозин, 1, 22, 23, 25, 26, 28, 34, 136
 Миометрий, 154, 158
 Миопия, 98
 Миофибриллы, 22, 24
 Миоциты, 159
 Митоз, 3, 150
 Митохондриальная мембрана, 6
 Митохондрии, 1, 5, 6, 21, 140
 Митральные клетки, 105
 Мицеллы, 7, 77
 Мишенные клетки органов, 115, 129
 Млечные железы, 149, 158, 159
 Мозговое вещество почки, 58, 66–68
 Мозговой ствол, 83, 108, 141
 Мозговые волны, 106
 Мозжечок, 83, 97, 103, 112
 Мозолистое тело, 83, 111
 Молекулы белка-носителя, 120
 Молекулярные моторы, 1, 21, 23
 Молозиво, 159
 Молоко, 159
 Молоточек, 101
 Молочная кислота, 5, 6, 27, 130
 Молярная концентрация, 67
 Моляры, 72
 Моноаминоксидаза, 30
 Моноамины, 110
 Моногидрогенфосфат, 64
 Моноглицериды, 71, 76, 79
 Мононенасыщенные жиры, 135
 Моносахариды, 71, 76, 130
 Моносинаптическая рефлекторная дуга, 95
 Моноциты, 146
 Морула, 157
 Морфий, 94
 Мотивация, 108
 Мотонейроны, 51, 75, 84–87, 95–97, 103
 Моторика, ЖКТ, 80, 81
 Моторика кишечника, 75, 78
 Моторная клетка, 26
 Моторные эффекторы, 82, 95
 Моча, 58–62, 66, 67
 Мочевина, 58, 66, 67
 Мочевой пузырь, 58, 149
 Мочепускательный канал, 149, 151
 Мочеточники, 58
 Мошонка, 149, 151
 Мужские гаметы, 149, 150
 Мужчины, особенности обмена холестерина, 135
 Мукополисахариды, 121
 Мукопротеины, 79
 Мультиунитарная гладкая мышца, 28
 Мускариновые рецепторы, 30
 Муцин, 72
 Мышечно-венозная помпа, 42
 Мышечные волокна, 22, 26, 27
 Мышечные клетки, 2
 Мышцы щек, 72
 Мышцы. *см. тж. Гладкие мышцы; Скелетные мышцы*
 белки мышц, 22, 24, 136
 глазные мышцы, 98
 использование глюкозы, 130
 связь с дыханием, 49, 51
 связь с нервными импульсами, 15, 19, 30, 24, 82
 Мышцы-расширители, 98
 Мюллеровы протоки, 160
 Мягкое небо, 72

Мясистые трабекулы, 32

Н НАД+, 5, 6

Надгортанник, 48, 72

Надкостница, 121

Надпочечник (и)

кора, 47, 65, 69, 113, 115, 126–128

мозговое вещество, 29, 35, 113, 125

Наковальня, 101

Наполнение желудочков, 36

Наружное ухо, 101

Наружные половые органы, 160

Нарушения обмена веществ, 63

Насыщение, 107, 131, 138, 139

Насыщенные жирные кислоты, 135

Натриевый насос, 67

Натрий

абсорбция, 79, 80

в слюне, 72

гормональная регуляция, 69, 70, 126

натрий-кальциевый обменник, 13, 34

натрий-протонный обменник, 64

реабсорбция в почках, 60, 62, 69, 70

связь с палочками, 99

транспорт, 9–10, 60

Натрий-калиевый насос, 10–17, 32, 34, 60, 64, 67

Натрий-регулирующие гормоны, 47

Натрийуретический гормон, 47

Нейрогипофиз. см. Задняя доля гипофиза

Нейромодуляторы, 88

ангиотензин, 88

гастрин, 88

окситоцин, 88

секретин, 88

тиреотропин-релизинг гормон, 88

Нейронные контуры, 87

Нейроны, 82

в базальных ганглиях, 97

в гипоталамусе, 115–117, 125, 131

в зрительной коре, 100

в мозжечке, 97

в моторной коре, 96

в сетчатке, 99

в ЦНС, 88

возбуждающие, 87

высвобождение биогенных аминов, 110

мембранный потенциал, 15–17

мотонейроны, 51, 75, 84–87, 95–97, 103

обонятельные, 105

передача нервных импульсов, 18, 19, 24, 26, 30, 87, 90–92

связь с дыханием, 51

связь с обучением, 109

связь с сенсорной трансдукцией, 90

сенсорные, 75, 84, 85, 91–93, 95, 106

скорость метаболизма, 112

слуховые, 102

структура, 15

тормозные, 87, 91

Нейропластичность, 109

Нейросекреторные клетки, 116, 118

Нейросекреция, 116

Нейрофизин, 116

Нейроэндокринная гормональная связь, 113

Нейтрофилы, 146

Немиелинизированные аксоны, 18

Непереносимость лактозы, 82

Неполярные молекулы, 7

Непрерывные капилляры, 39

Непрямая калориметрия, 137

Нерв-депрессор, 45

Нервная анорексия, 138, 139

Нервная система, функциональная организация.

см. тж. Автономная нервная система; Головной мозг; Нейроны; Нервы; Ощущения; Периферическая нервная система; Сенсорные рецепторы; Синапсы; Спинной мозг, 82

Нервно-мышечное веретено, 89, 95

Нервно-мышечные синапсы, 20, 87

Нервно-сухожильное веретено, 89

Нервные клетки. см. Нейроны

Нервные центры, 82

Нервный импульс, 15–19, 101

ответы по принципу "все или ничего", 17

передача, 18, 19, 24, 26, 30, 87, 90–92

пороговый стимул, 17

рефрактерный период, 17

связь с мембранным потенциалом, 15–18

связь с сенсорной трансдукцией, 90

связь с силой стимула, 90

связь с сокращением гладких мышц, 28, 29

связь с сокращением скелетных мышц, 24, 26 частота, 90

Нервы. *см. тж. Нейроны; Сенсорные рецепторы волокна, тины, 86*

зрительные, 85, 98–100

обонятельные, 85, 105

парасимпатические. *см. тж. Парасимпатическая нервная система, 85*

связь со вкусом, 104

симпатические. *см. тж. Симпатическая нервная система, 85*

слуховые, 101–103

чувствительные, 75, 82, 85, 91, 92, 95, 106

Нефроны, 58–62, 64, 66, 68

Нижние мотонейроны, 96

Нижние холмики четверохолмия, 102

Никотиновые рецепторы, 30

Нисходящая ободочная кишка, 80

Нисходящая регуляция, 14

Нисходящее торможение, 94

Нисходящие волокна сенсорного управления, 92

Нисходящие пути спинного мозга, 84

Норадреналин, 29

в хромоаффинных клетках, 125

запасание, 30

механизм действия, 125

связь с гладкомышечным сокращением, 28

связь с депрессией, 110

связь с обменом жиров, 127

связь с температурой тела, 141

связь с уровнями сахара в крови, 131

связь с частотой сердечных сокращений, 35

связь со сном, 106

связь со стрессом, 125

синапсы, 88

синтез, 30, 110

Носители электронов, 6

Носовая полость, 48, 105

Ноцицептивные вещества, 94

Ноцицепторы, 89, 90, 94

Ноцицепция, 89, 92, 94

Ночное зрение, 99

Нуклеотиды, 3

● Обезболивание иглоукалыванием, 94

Обкладочные клетки желудка, 73

Область Вернике, 111

Облегченная диффузия, 9, 60

Облегченный транспорт, 9

Обморожение, 140

Ободочная кишка, 71, 80

Обоняние, 105

Обонятельная выстилка, 105

Обонятельная луковица, 105

Обонятельные ассоциативные зоны, 105

Обонятельный мозг, 105, 108

Обонятельный нерв, 85, 105

Обонятельный тракт, 105

Обратная перистальтика, 81

Обратное всасывание бикарбоната, 64

Обратный гликолиз, 130, 133

Обструктивные нарушения, 51

Обучение методом проб и ошибок, 109

Обучение, 108, 109

Общая емкость легких, 51

Общие желчные протоки, 77

Объем жидкости в организме, 47

Объем форсированного выдоха (ОФВ), 51

Оволосение, 140, 141

Овуляция, 129, 153, 161

Односторонние клапаны, 41

Однояйцевые близнецы, 157

Ожирение, 134, 138, 139

гиноидный тип, 139

гиперпластический тип, 139

гипертрофический тип, 139

индекс массы тела, 139

патологическое, 139

степени, 139

тип "груша", 139

тип "яблоко", 139

Окисление, 5, 6, 137

Окислительное фосфорилирование, 27

Окно преддверия, 101, 102

Окно улитки, 101

Околоушные железы, 72

Окончательный общий путь, 84

Оксигемоглобин, 53, 55

Оксид азота (NO), 43, 88, 151

NO-синтаза, 88

Окситоцин, 88, 116, 158, 159

Оксифильные клетки, 120

Олигодендроглиоциты, 18

Олигопептиды, 71, 136

Олигосахариды, 71, 76, 130

Онкотическое давление, 40, 59

Оогенез, 149, 153

Оогоний, 153

- Ооциты, 153, 160, 161
Оперантное обусловливание, 109
Опиатные рецепторы, 94
Оплодотворение, 156, 161
Опорожнение желудка, 73, 74
Опорожнение желудка, 36
Определение пола, 160
Опсин, 99
Оптическая ось, 98
Оптическая цепь, 100
Оптический тракт, 100
Опухоли, 74, 152
Оральные контрацептивы, 161
Орган обоняния, 105
Органеллы, 1
Органоиды, 1
Ориентационные колонки, 100
Орнитин, 136
Осмолярность, 66, 89
Осморецепторы, 89, 116
Осмоз, 8, 61
Осмотическая стабильность, 10
Осмотические градиенты, 60
Осмотический диурез, 124
Осмотическое давление, 8, 40, 69
Основная часть хвоста сперматозоида, 156
Основной обмен, 137
Остаточные тельца, 150
Остаточный объем, 44, 51
Остеобласты, 120, 121
Остеокласты, 120, 121
Остеон, 120
Остеоны, 120
Остеопороз, 154
Остеоциты, 121
Острая окклюзия сосудов, 135
Островки Лангерганса, 122
Островок, 104
Осязание, чувство, 89, 91–93
Осязательные рецепторы, 90
Ответ по принципу "все или ничего", 17
Отводящий нерв, 85
Отделение молока, 159
Отек, 40, 46, 146
Отношение сопротивление/давление, 37
Отношение фрикционного сопротивления/давления, 37
Отолитовая мембрана, 103
Отолиты, 103
Отравление угарным газом, 57
Отраженная боль, 94
Отрицательная обратная связь, 14, 30, 115, 155
Отрицательные ионы, 8
Отрыжка, 81
Ощущение вибрации, 92
Ощущение давления, 89, 92, 93
Ощущения, 108
- П** Палочки, 89, 99
Память, 108, 109
Панкреатит, острый, 76
Панкреатические островки, 74
Панкреатические протоки, 76, 77
- Панкреатический сок, 75, 76
Панкреозимин, 74
Паравентрикулярные ядра, 101, 116
Парадоксальный сон, 106
Паракринные клетки, 43, 113, 129
Парасимпатическая нервная система, 29, 85
 связь с артериальным давлением, 45, 46
 связь с гипоталамусом, 107
 связь с движениями ободочной кишки, 80
 связь с кровотоком, 43
 связь с минутным объемом сердца, 44
 связь с пищеварением, 75
 связь с частотой сердечных сокращений, 35
 связь с эрекцией, 151
 связь со зрительными рефлексам, 98
 связь со слюноотделением, 72
Парасимпатический ганглий, 29
Паратгормон, 120
Паращитовидная железа, 113, 120
Париетальные клетки, 73
Парциальные давления, 52, 54
Патологическое ожирение, 139
Паховые лимфатические узлы, 41
Пепсин, 73
Пепсиноген, 73
Пептидные гормоны, 114
Пептидные связи, 4, 136
Пептидные цепи, 136
Пептиды, 71, 73–75
Пептические язвы, 81
Первая линия обороны, 146
Первичная зрительная кора, 100
Первичная моторная кора рук, 111
Первичная моторная кора, 96, 97
Первичная обонятельная кора, 105
Первичная слуховая кора, 102
Первичная соматическая сенсорная кора, 93
Первичные ооциты, 153, 160
Первичные сенсорные нейроны, 84
Первичные слуховые зоны, 111
Первичные сперматоциты, 150
Первичные фолликулы, 153
Первичный активный транспорт, 9
Перевязка маточных труб, 161
Перегородка
 в лимбической системе, 105, 108
 в сердце, 31, 32
Передний бугорок таламуса, 108
Передний мозг, 83, 97
Передняя доля гипофиза, 116–118, 129, 152, 155
Пережевывание, 72
Перекрест, 92
Перекрестный разгибательный рефлекс, 95
Переносчики глюкозы, 123
Перепончатый мешочек ушного лабиринта, 103
Перехваты Ранвье, 18, 90
Перилимфа, 101, 102
Периневрий, 86
Период абсолютной рефрактерности, 17
Период относительной рефрактерности, 17
Период рефрактерности, 17
Период сокращения, 26
Перистальтика, 72, 78, 80, 81
- Перистальтические волны, 73
Перитубулярные капилляры, 58, 59
Периферийные хеморецепторы, 56
Периферическая нервная система, организация. *см. тж. Автономная нервная система; Сенсорные рецепторы*, 82, 85
Периферический нерв, 86
Периферическое сопротивление, 45, 46
Пероксисомы, 1
Перфорин, 148
Пестициды, 20
Петля Генле, 58, 65–68
Печеночная артерия, 77
Печеночные протоки, 77
Печень, 71, 77, 135
 высвобождение глюкозы, 130
 кровотворная функция, 142
 обмен белков, 136
 обмен жиров, 133
 связь с уровнями сахара в крови, 132
 связь с холестерином, 135
 эндокринные функции, 113, 118
Пивной живот, 139
Пигментные клетки, 99
Пилорический сфинктер, 73, 78
Пиноцитоз, 1
Пирамидальная система, 96
Пирамидный путь, 96
Пировиноградная кислота, 130, 136
Пирогены, 141
Пируват, 5, 6, 27, 130
Письмо, 111
Питуитарная железа *см. Гипофиз*
Пищеварение
 в ротовой полости, 71, 72
 внутриклеточное, 1
 гормональная регуляция, 73, 74
 нервная регуляция, 75
 организация системы, 71
 расстройства и заболевания, 81
 связь с желчным пузырем, 77
 связь с печенью, 71, 77, 133
 связь с поджелудочной железой, 71, 76
 связь с толстой кишкой, 71, 80
 связь с тонкой кишкой, 71, 78, 79
 системные функции, 71
 физиология желудка, 73
Пищеварительная система, 71
Пищеварительные железы, 71, 75
Пищеварительный тракт, 71
Пищевод, 71, 72
Пищевое поведение, 107
Пищевой комок, 72
Пищевые привычки, 78
Плазма крови, 59–62, 142
Плазма, 59–62, 135, 142
Плазматическая мембрана. *См. Клеточная мембрана*
Плазматические клетки, 147
Плазмин, 145
Плазминоген, 145
Плазмодесмы, 150
Плацента, 157–159

Плацентарный лактоген человека, 158
Плевральная жидкость, 49
Плевральная мембрана, 49
Плотные контакты, 2, 78
Плотные тельца, 28
Побуждения, 108
Поваренная соль
 реабсорбция, 69, 70
 соленость внеклеточной жидкости, 69
 транспорт в почках, 66
Поведенческие функции, 110
Поверхностно активное вещество, 50
Поверхностное натяжение, 50
Поверхностные рецепторы, 114
Повышенное кровяное давление (гипертония), 127, 134, 128
Подвздошная кишка, 78
Поддерживающие клетки, 104, 105
Подергивания, мышечные, 26
Поджелудочная железа
 пищеварительные функции, 71, 76
 эндокринные функции, 113, 122–124
Поджелудочные ацинусы, 74
Подкожные жировые скопления, 140
Подкрепление мышечных волокон, 26
Подмышечные лимфатические узлы, 41
Подциты, 59
Подпороговый стимул, 17
Подслизистая основа, 78
Подслизистые сплетения, 75, 78
Подушечки пальцев рук, 91
Подчелюстные железы, 72
Подъязычные железы, 72
Подъязычный нерв, 85
Позвонки, 142
Позвоночные нервы, 85
Поздняя бластоциста, 157
Поиск партнера, 128
Покровная перепонка, 101
Полая вена, 37
Полидипсия, 124
Полиненасыщенные жирные кислоты, 135
Полипептидные цепи, 4
Полипептиды, 136, 143
Полисахариды, 4, 71, 76, 130
Полисинаптический спинальный рефлекс, 95
Полиурия, 124
Половое созревание, 160
Половой диморфизм ядер, 107
Половой член, 149, 151, 152
Половые гормоны, 107, 126, 128, 149, 152–154, 147–159
Половые хромосомы, 160
Положительная обратная связь, 115, 155
Положительные ионы, 8
Положительный заряд, 10, 11, 16–19
Полость фолликула, 74, 153
Полудесмосомы, 2
Полукружные каналы, 103
Полулунные клапаны, 32
Полушария головного мозга, 83, 111
Полушария мозжечка, 97
Полушарная специализация, 111
Полушарное доминирование, 111
Поляризованные мембраны, 15, 16
Полярные молекулы, 7
Полярные тельца, 153, 160
Поперечная ободочная кишка, 80
Поперечные мостики, 23, 24, 34
Порог, нерв, 15
Пороговый потенциал, сердечные клетки, 35
Пороговый стимул, 17
Постанглионарные волокна, 29
Постсинаптическая мембрана, 30
Постсинаптические ионные каналы, 19
Посттрансляционная модификация, 4
Постцентральная извилина, 92
Потение, 140
Потенциал (ы) действия
 обонятельного нерва, 105
 определение, 15
 ответ по принципу "все или ничего", 17
 передача, 18
 связь с периодом рефрактерности, 17
 связь с порогом, 17
 связь с сенсорным преобразованием, 89, 90
 связь со вкусом, 104
 сердца, 32, 34, 35
 скелетных мышц, 24, 28
 суммарный, 86
Потенциал кардиостимулятора, 28
Потенциал покоя, 16, 17
Потенциал равновесия, 11, 17
Потенциал-активируемые каналы, 16–19
Потери тепла см. Теплоотдача
Потеря равновесия, 115
Потеря слуха, 102
Потовые железы, 140, 141
Потребление пищи, 139
Почечная лоханка, 58
Почечные артерии, 58
Почечные вены, 58
Почки
 кровоток, 58, 59, 62, 68
 противоточный множитель, 67, 68
 противоточный обменник, 68
 реабсорбция, 59–62, 69, 70
 регуляция калия, 65
 связь с альдостероном, 126
 связь с кислотно-щелочным балансом, 63, 64
 связь с кровяным давлением, 47
 связь с объемом внеклеточной жидкости, 69, 70
 секреция, 59–61
 скорость клубочковой фильтрации, 62
 сохранение воды, 66, 67
 структура, 58
 фильтрация, 59–62
 эндокринные функции, 113, 120
Поясная извилина, 83, 108
Поясничные нервы, 85
Поясные десмосомы, 2
Правое полушарие, 111
Правое предсердие, 31, 32, 36
Правый желудочек, 31, 32, 36
Преганглионарные волокна, 29, 85
Преганглионарные симпатические нейроны, 85, 125
Предсердия, 31, 32, 36, 42
Предстательная железа, 149, 151, 152
Прекапиллярные сфинктеры, 39, 43
Преломление, 98
Премоляры, 72
Премоторная кора больших полушарий, 96, 97
Премоторные зоны, 111
Прерывистые капилляры, 39
Пресбиопия, 98
Пресинаптическая мембрана, 19
Пресинаптические клетки, 19
Пресинаптические нейроны, 110
Пресинаптическое торможение, 88
Прессорецепторы, 70
Престарелые, связь с холестерином, 135
Преципитация комплекса антиген – антитело, 147
Привратник желудка, 73
Привыкание, 109
Придаток яичка, 149–152
Прием пищи, 131, 138
Принцип места, 102
Принцип Фика, 44
Приноживание, 105
Приобретенные иммунные ответы, 146, 147
Пробуждение, 106
Прогестерон
 связь с оплодотворением, 156
 связь с родами, 158
 связь с ростом млечных протоков, 159
 связь с эмбриональным развитием, 157, 158
 секреция, 128, 153, 154
 синтетический, 161
 функция, 154
 эффект обратной связи, 155
Продолговатый мозг, 83, 85
 связь с глотательным рефлексом, 72
 связь с дыханием, 51
 связь с пищеварением, 75
 связь с равновесием, 103
 связь с различением слуховых сигналов, 102
 связь со вкусом, 104
 связь со скоростью метаболизма, 112
 соматические сенсорные пути, 92
Производство тепловой энергии, 140
Произвольные скелетные мышцы, 82, 84
Произвольный контроль движений, 96, 97
Проинсулин, 122
Проксимальные каналы, 58–62, 64–67
Пролактин, 117, 159
Пролактин-рилизинг гормон, 117
Пролиферативная фаза, 154
Пролиферация клеток, 118
Промежуточная зона, 84
Проприоцепция, 93
Просвет полых органов, 2
Просветы стенок капилляров, 39, 59
Простагландины, 13, 129, 151, 158
 участие в свертывании крови, 145
 участие во сне, 106
Простая гормональная регуляция, 115
Пространственное различение, 91
Пространственная суммация, 87
Простые клетки, коры больших полушарий, 93, 100

- Простые сахара, 130
 Протеазные ферменты, 76, 122
 Протеинкиназа, 12, 13, 14, 114
 Противогочный множитель, 67, 68
 Противогочный обменник, 68
 Противотранспорт, 9, 10, 64
 Протофиламенты, 21
 Проточные каналы, 16, 17
 Профаза, 3
 Процент жира в организме, 139
 Прямая калориметрия, 137
 Прямая кишка, 71, 80
 Прямые сосуды микрогемодиркуляторного русла почек, 58, 68
 Псевдогермафродитизм, 160
 Психические расстройства, 110, 112
 Птиалин, 72
 Пузырные протоки, 77
 Пульсовое давление, 38
 Путамен, 97
 Пучковая зона, 126, 127
- Р** Работа организма, 137
 Работа, 116
 Рабочий ход, 23
 Равновесие, 52, 103, 115
 Равновесие, чувство, 103
 Радужка, 98
 Разветвление из таламуса на все тело, 92
 Различение звука, 102
 Различение интенсиности, 91
 Различение по двум точкам, 91, 92
 Размножение
 гормональная регуляция, 149, 152, 154, 155
 доставка спермы, 151
 женские органы, 149
 контроль рождаемости, 161
 лактация, 159
 мужские органы, 149
 оогенез, 153
 оплодотворение, 156
 определение пола, 159
 половое созревание, 159
 регуляция беременности, 158
 регуляция роста млечных желез, 159
 роды, 149, 158
 спермогенез, 150
 эмбриональное развитие, 157, 158, 160
 Разность потенциалов, 8, 11
 Разнойцевые близнецы, 157
 Разрядка эпилептических припадков, 108
 Рак, 14
 Ранения, 127
 Ранняя бластоциста, 157
 Распад мембраны, 20
 Рассеянный склероз, 18
 Расслабление желудочков, изоволомическое, 36
 Расслабление мышц, 23
 Расслабление сосудистого стресса, 47
 Растворение пронуклеуса, 156
 Растяжение толстой кишки, 80
 Растяжимость, 42
 Расщепление, 157
- Рахит, 120
 Рвота, 81
 Рвотный рефлекс, 40
 Реабсорбция в капиллярах, 40
 в почках, 59–62, 69, 70
 Реакция "Борьба или бегство", 125
 Реакция на свет, 99
 Ребенок с преждевременным созреванием, 128
 Ребра, 142
 Ревматизм, 127
 Резервный объем вдоха, 51
 Резервный объем выдоха, 51
 Резерпин, 110
 Резус-отрицательная кровь, 144
 Резус-положительная кровь, 144
 Резус-система, 144
 Резцы, 72
 Рейснерова перепонка, 101
 Рекуррентная положительная обратная связь, 109
 Релаксация, 24, 26
 Релаксин, 158
 Ренин, 47, 70, 126
 Ренин-ангиотензиновая система, 47
 Репликация ДНК, 3
 Реполяризация мембраны, 15
 Реснички, 2, 21, 48, 105
 Респираторный дистресс-синдром, 50
 Рестриктивные нарушения, 51
 Ретикулярная формация
 связь с болью, 94
 связь с гипоталамусом, 107
 связь с обонянием, 105
 связь со зрением, 100
 связь со слухом, 102
 соматические сенсорные пути, 92
 функции, 106
 Ретиналь, 99
 Ретинин, 99
 Рефлекс дефекации, 80, 81
 Рефлекс натяжения, 95
 Рефлексы
 вестибулярные, 103
 дефекация, 80, 81
 коленный рефлекс, 95
 на свет, 98
 отделение молока, 159
 принюхивание, 105
 растяжение, 95
 рвота, 81
 рецепторы артериального давления, 47
 связь со спинальным шоком, 95
 спинальные, 95
 черепно-мозговые, 95–98
 эрекция, 151
 эякуляция, 151
 Рефлексы рецепторов артериального давления, 47
 Рецептивное поле, 91
 Рецептор дигидропиридина, 24
 Рецепторные белки, 12, 13, 14, 69
 Рецепторные сайты, 105
 Рецепторный потенциал, 90, 104
 Рецепторы глюкагона, 123
 Рецепторы давления, 90
- Рецепторы кожи, 89
 Рецепторы натяжения, 47, 74, 75, 80, 95
 Рецепторы
 регуляция, 14
 связь с медиаторами, 19, 30
 сенсорные см. Сенсорные рецепторы
 Речевая моторная кора, 111
 Речь, 105
 Решетчатая пластина, 105
 Рибоза, 4
 Рибосомы, 1, 136
 РНК (рибонуклеиновая кислота), 141
 Роговица, 98
 Роговой слой эпидермиса, 135
 Роджер Сперри, 111
 Родопсин, 99
 Роды, 129, 149, 158
 Рост капилляров, 57
 Рост плода, 158
 Рот, 48, 71, 72
 Ротовая полость, 48, 71, 72
 Ртуть, 8, 37, 52
 Рыхлый тромб, 145
- С** Сакситоксин, 20
 Саркомеры, 22
 Саркоплазматическая сеть, 1, 24, 34, 35
 Сахара, 5, 6, 71, 76, 130
 Сахарный диабет, 124
 Сахароза, 130
 Сахиридазы, 130
 Свертывание крови, 129, 142, 145
 Сверхпороговый стимул, 17
 Сверхсамки, 160
 Световой рефлекс, 98
 Светочувствительные клетки, 99
 Свободные нервные окончания, 89, 90, 94
 Свободные нуклеотиды, 3
 Связывающие белки плазмы, 114
 Сгибательный рефлекс, 95
 Сдвиги транскапиллярного объема, 47
 Сегмент, 33
 Сегментация, 78, 80
 Секретин, 74, 88
 Секретин-продуцирующие клетки, 74
 Секреторная фаза, 154
 Секреторные везикулы, 122
 Секреторные иммуноглобулины, 147
 Сексуальное возбуждение, 149, 151
 Сексуальное поведение, 107
 Селезенка, 142
 Селезеночная вена, 122
 Селективный фильтр, 16
 Семенная плазма, 151
 Семенники 113, 149–152
 Семенные каналы, 150
 Семенные пузырьки, 149, 151, 152
 Семяпровод, 149, 150, 151, 161
 Сенсибилизированные клетки, 147
 Сенсорная ассоциативная кора, 96
 Сенсорная кора, 92–94, 96
 Сенсорная трансдукция, 89, 90
 Сенсорные волокна, 91

- Сенсорные нейроны, 75, 84, 85, 91–93, 95, 106
- Сенсорные нервные волокна, 92
- Сенсорные рецепторы, 80, 82, 85
- болевые, 90
 - вкусовые, 89, 104
 - давление, 90
 - зрительные, 99
 - обонятельные, 89, 105
 - связь с рефлексами, 95
 - слуховые, 102, 103
 - соматические сенсорные пути, 92
 - тактильные, 91
 - типы, 89
 - трандукция, 89, 90
- Сенсорный гомункулус, 93
- Сенсорный нервный ствол, 92
- Сенсорный центр, 82
- Сердечная мышца
- потенциалы действия, 32, 34, 35
 - сокращение, 32, 34–36, 44
 - электромеханическое сопряжение, 34
- Сердечно-сосудистая система. *см. тж. Кровоток; Кровь; Сердце*, 31–47
- Сердечно-сосудистые центры, 45
- Сердечный цикл, 36
- Сердце *см. тж. Кровоток; Сердечная мышца как насос*, 36
- минутный объем, 44, 45
 - нервная регуляция, 35
 - потенциалы действия, 32, 34, 35
 - проведение импульса, 33
 - связь с гормонами щитовидной железы, 119
 - связь с адреналином, 125
 - структура, 31
 - электрокардиограммы (ЭКГ), 33, 36
 - электромеханическое сопряжение, 34
 - эндокринные функции, 113
- Серийный эластичный компонент, 25
- Серое вещество, 84, 112
- Серозная оболочка, 78
- Серозная слюна, 72
- Серозные ацинусы, 72
- Серотонин, 94, 106, 110, 129, 145
- синапсы, 88
- Серповидно-клеточная анемия, 143
- Сетчатая зона, 126, 128
- Сетчатка, 89, 98–100
- Сеть семенника, 150
- Сигмовидная ободочная кишка, 76
- Сигнальная молекула, 12, 13, 14
- Сила стимула, 90
- Симпатическая нервная система, 29, 85
- связь с артериальным давлением, 45, 46
 - связь с гипоталамусом, 107
 - связь с кровотоком, 43
 - связь с минутным объемом сердца, 44
 - связь с мозговым веществом надпочечников, 125
 - связь с обменом жиров, 134
 - связь с объемом внеклеточной жидкости, 70
 - связь с пищеварением, 75
 - связь с температурой тела, 141
 - связь с уровнем сахара в крови, 131
 - связь с частотой сердечных сокращений, 35
 - связь с эякуляцией, 151
 - связь со скоростью клубочковой фильтрации, 62
 - связь со скоростью метаболизма, 137
 - связь со сплюснутостью, 72
- Симпатические ганглии, 29, 85, 125
- Симпатические импульсы, 43
- Симптом Труссо, 120
- Симптогенный метод, 161
- Синапсин, 20
- Синапсы
- аксо-аксонные, 88
 - аксо-дендритные, 88
 - аксо-соматические синапсы, 88
 - быстрые, 88
 - в головном мозгу, 110, 112
 - возбуждающие, 19, 87, 92
 - дендро-дендритные, 88
 - медленные, 88
 - реципрокные, 88
 - связь с адреналином, 88
 - связь с ацетилхолином, 88
 - связь с гистамином, 88
 - связь с дофамином, 88
 - связь с медиаторами, 19, 30, 110
 - связь с норадреналином, 88
 - связь с серотонином, 88
 - структура, 19
 - тормозные, 19, 87
 - ЦНС, 88
- Синаптическая передача, 19, 30
- Синаптическая суммация, 87
- Синаптическая цель, 19, 20
- Синаптические бляшки, 88
- Синаптические мембраны, 109
- Синаптические пузырьки, 19, 21, 30
- Синаптический потенциал, 87
- Синаптический рост (синаптогенез) 109
- Синаптический центр, 95
- Синдром Гийена-Барре, 18
- Синдром гиперкортицизма, 128
- Синдром Цельвегера, 1
- Синоатриальные узлы, 32, 33, 35
- Синтез ферментов, 110
- Синусный нерв, 45
- Синуоиды, 77, 146
- Система АВ0, 144
- Система воротной вены, 113
- Система комплемента, 140, 147
- Система Пуркинье, 32, 33
- Системное кровообращение, 31
- Системные артерии, 31
- Системные вены, 31
- Системные гормоны, 129
- Систола, 36, 38
- Систолическое давление, 38
- Сквален, 135
- Скелетные мышцы
- произвольность, 82, 84
 - сокращения, 22–27
 - структура, 22
- Складки в мочевом пузыре, 69
- Склера, 98
- Скорость клубочковой фильтрации, 61, 62
- Скорость кровотока, 31
- Скорость метаболизма, 112, 137, 140, 141
- Сладкое, 104
- Слепая кишка, 78, 80
- Слепое пятно, 99
- Слизистая оболочка, 2
- двенадцатиперстная кишка, 76
 - кишка, 76, 78
 - матка, 154
 - обонятельная выстилка, 105
- Слизь
- желудок, 71, 73
 - легкие, 48, 51
 - слюна, 72
 - толстая кишка, 80
 - шейка матки, 161
- Сложная гормональная регуляция, 115
- Сложная нейрогормональная регуляция, 115
- Сложные клетки, 93, 100
- Слоновость, 40
- Слух, 101, 102
- Слуховая ассоциативная зона коры больших полушарий, 102
- Слуховая кора, 102
- Слуховой нерв, 101–103
- Слюна, 71, 72, 75
- Слюнные железы, 71, 72, 104
- Слюнные ядра, 72
- Смешанное ожирение, 138
- Сношение, 161
- Собирательные трубочки, 58, 66
- Совместные рецепторы, 89
- Содержание воды в организме, 69
- Созревающие фолликулы, 153
- Сократительная сила, 24
- Сократительный сегмент, 95
- Сокращение желудочков, изоволюмическое, 36
- Сокращение мышц
- гладкие, 28, 29, 32, 34–36, 44
 - скелетные, 22–27
- Сокращение предсердий, 36
- Сокращения
- гладких мышц, 28, 29, 32, 34–36, 44
 - при родах, 158
 - скелетных мышц, 22–27
- Соленое, 104
- Соляная кислота, 73, 76, 77
- Соматическая нервная система, 29, 82, 85
- Соматические сенсорные единицы, 91
- Соматические сенсорные пути, 92
- Соматомедины, 117, 118
- Соматостатин, 117, 118, 122
- Соматотропин. *см. Гормон роста*
- Соматотропин-ингибирующий гормон, 117, 118
- Соматотропин-рилизинг гормон, 117, 118, 131, 134
- Соматотропная организация, 96
- Соматотрофы, 117, 118
- Сон, 106, 118
- Сонные артерии, 45, 46
- Сопrotивление дыхательных путей, 49
- Соски, 149, 159
- Сосудистая оболочка, 98

- Сосудистый шок, 46
- Сперма, 151
- Сперматиды, 150
- Сперматогенез, 149–152
- Сперматогоний, 150
- Сперматозоиды, 129, 149–151, 156, 160, 151
- Сперматоциты, 150, 160
- Спермиогенез, 150
- Спермициды, 161
- СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), 147, 148
- Спинальное рассечение, 95
- Спинальные корешки, 81
- Спинальные пути, 84
- Спинальные рефлексы, 95
- Спинальный шок, 89
- Спинной мозг, 29
 - нисходящий ингибирующий контроль боли, 94
 - организация, 84
 - рефлексы, 95
 - связь с сознательным контролем движений, 96
 - связь с эрекцией, 151
 - соматические сенсорные пути, 92
 - структура, 82, 84
 - тактильное различение, 91
 - функции, 84
- Спиногаламический путь, 92
- Спиральные артерии и вены, 154
- Спиральные ганглии, 102
- Спирометр, 51, 137
- Спирометрия, 137
- Сплетения у корней волос, 89, 90
- Сплетения, 75, 78, 80, 89
- Среднее давление, 38
- Среднее ухо, 101
- Средний мозг, 83, 97, 103, 107
- Средняя доля гипофиза, 116
- Старческая амнезия, 109
- Старческое слабоумие, 109, 112
- Стволовые клетки, 142, 143
- Стенка грудной клетки, 49
- Стекловидное тело, 98
- Стенка желудка, 74
- Стенка кишки, 75, 129
- Стереоцилии, 101, 103
- Стерилизация, 161
- Стерины, 135
- Стероидные гормоны, 9, 114, 128, 135
- Стетоскоп, 38
- Столбняк, 2
- Столбнячный токсин, 21
- Стремечко, 101
- Страх, 81, 108
- Стресс, 125, 127, 152
- Стыкующие белки, 20
- Субталамус, 97
- Судороги, 120
- Сужение зрачков, 98
- Суммация сокращений, 26
- Супраоптические ядра, 116
- Супрахиазматические ядра, 107
- Сухожильные нити, 32
- Сферические мешочки, 103
- Сфинктер
 - анальный, 80
 - верхний пищеводный, 72
 - кардиальный, 73
 - прекапиллярный, 39, 43
 - привратник желудка, 73, 78
 - сфинктер зрачка, 98
 - сфинктер Одди, 77
- Сформированные элементы, 142
- Т** Таксол, 21
- Тактильная дискриминация, 91
- Тактильные волокна, 94
- Тактильные ощущения, 89, 91–93
- Тактильный порог, 91
- Таламические ретикулярные ядра, 106
- Таламус, 92, 94, 97, 102, 104
- Тека-клетки, 153
- Телофаза, 3
- Тельца Барра, 160
- Тельца Пачини, 89, 90
- Тельца Херринга, 116
- Тельце Мейснера, 89
- Тельце Руффини, 89
- Тембр, 101
- Теменная доля, 83
- Темновая адаптация, 99
- Температура ядра тела, 140, 163
- Температура тела, 107, 129, 137, 140, 141, 161
- Температурное ощущение, 92
- Теория входных ворот, 94
- Тепло
 - метаболическое, 137
 - ответные реакции, 141
- Тепло, ощущение, 89
- Тепловой удар, 133
- Теплокровные, 137
- Теплоотдача, 140, 141
- Теплопроводение, 140
- Теплопродукция, 140, 141
- Терминали аксонов, 15, 21, 26, 116
- Терморецепторы кожи, 141
- Терморецепторы, 89
- Тестостерон, 149, 150, 152, 160
- Тетродотоксин, 20
- Тимин, 3, 4
- Тимус, 147
- Тиреоглобулин, 119
- Тиреотропин, 119
- Тиреотропный гормон (ТТГ), 117, 119
- Тиреотропы, 117
- Тирозин, 30, 119
- Тирозинкиназа, 140
- Тироксин, 114, 119, 136
- Тироксин-связывающие глобулины, 119
- Тиролиберин, 119
- Тканевая жидкость, 39, 40, 52, 59, 66–68
- Тканевые макрофаги, 146
- Ток, 8
- Токсины, 141
- Толстая кишка, 71, 80
- Толстый филамент, 22, 23
- Тонкая кишка, 71, 78, 79
- Тонкие тактильные ощущения, 92
- Тонкий филамент, 22, 23
- Тонотопическая карта, 102
- Тонус (мышечный), 28
- Тоны сердца, 36
- Топливо, 137
- Тормозные интернейроны, 94
- Тормозные нейроны, 87, 91
- Тормозные синапсы, 19, 87, 92
- Точечные десмосомы, 2
- Тошая кишка, 78
- ТПСП (тормозной постсинаптический потенциал), 19
- Травоядные, 78
- Трансдукция, сенсорная, 89, 90, 105
- Транскрипция, 4, 14
- Трансляция, 4
- Транспорт растворенных веществ
 - через капилляры, 39
 - через клеточные мембраны, 8–11
 - Транспорт через клеточные мембраны, 8–17
- Транспортная рибонуклеиновая кислота (тРНК), 4
- Транс-ретинаяль, 99
- Трансферрин, 79
- Трахея, 48, 72
- Тревожность, 81
- Третья линия обороны, 146
- Трехстворчатые клапаны, 32
- Триацилглицерины. см. Триглицериды
- Триглицериды, 71, 76, 79, 123, 130, 133, 134, 135
- Трийодтиронин, 119
- Триплеты кодонов, 4
- Трипсин, 76
- Трипсиноген, 76
- Тройничный нерв, 85
- Тромб, 135
- Тромбин, 145
- Тромбоз, 135
- Тромбоксань, 129
- Тромбопластин, 145
- Тромбоцитопения, 145
- Тромбоциты, 135, 142, 143, 145
- Тропные гормоны, 115, 117
- Тропомозин, 24, 26, 34
- Тропонин, 34
- Трофобласты, 157
- Трупное очоечение, 23
- Т-супрессоры, 147, 148
- ТТГ, 88
- Т-трубочки, 24,
- Тубулин, 21
- Тубулогломерулярная обратная связь, 62
- Тучные клетки, 146
- Т-хелперы, 147, 148
- Тяжелые цепи, 147
- У** Угарный газ, 88
- Угасание рефлекса, 109
- Углеводы
 - в качестве топлива, 138
 - метаболизм, 5, 6, 118, 130–132
 - переваривание, 71
 - связь с голоданием, 138

- Углеводные боковые цепи, 7
- Углекислый газ
диффузия через стенки капилляров, 39
как медиатор, 88
обмен с кислородом, 48, 52–55
парциальное давление, 52
регуляция дыхания, 56
связь с дилатацией кровеносных сосудов, 43
связь с кислотно-щелочным балансом, 63, 64
связь с клеточным метаболизмом, 5, 6
транспорт, 9, 53, 55
- Угловая извилина, 111
- Угловое ускорение, 103
- Угольная кислота, 53, 55, 63, 64
- Удовольствие, 108
- Улитка, 89, 101, 102
- Универсальные реципиенты, 144
- Унитарные гладкие мышцы, 28
- Управление обратной связью, 14, 30, 43, 115, 117, 155
- Упражнение, 134
- Урацил, 4
- Уровень сахара в крови, 122–124, 130–132, 138
- Усиление синаптических связей, 109
- Ускорение, обнаружение, 103
- Условный раздражитель, 109
- Условный рефлекс, 109
- Устойчивая деполяризация, 16
- Ухо, 101, 102
- Ушная раковина, 101
- Ушной канал, 101
- Ф** Фагоцитарные везикулы, 146
- Фагоцитоз, 1, 146
- Фагоциты, 41
- ФАД+, 5, 6
- Фаза быстрого сна, 106
- Фактор Касла, 79, 143
- Фактор роста нервов, 14
- Фактор роста тромбоцитов, 14
- Факторы роста фибробластов, 14
- Фаллопиевы трубы, 149
- Фантомные боли конечностей, 94
- Фасилитация, 109
- Фекалии, 71, 80, 81
- Фенестрированные капилляры, 39
- Фермент дипептидаза, 79
- Ферменты
акросомные, 156
активация, 123
в сперме, 151
глюконеогенные, 127
деактивация, 110, 127, 130, 136
деградация, 30
ДНК-полимеразы, 3
лизосомальные, 121, 146, 147, 157
липаза, 129
определение, 1
панкреатические, 74, 76, 77
пищеварительные, 2, 71–73, 130, 133, 136
протеаза, 122
рецепторы, 14
РНК-полимеразы, 4
связь с реакцией "антиген-антитело", 147
- Ферменты поджелудочной железы, 74, 76, 77
- Ферритин, 79
- Фибрилляция, 33
- Фибрин, 145
- Фибриноген, 136, 142, 145, 151
- Фибринолизин, 151
- Фибробласты, 146
- Фиброз, 135
- Фиброзно-кистозная дегенерация, 58
- Физическая активность, 139
- Филаменты
гладких мышц, 28
скелетных мышц, 22, 23
эпителиальные, 2
- Филлоподии, 146
- Фильтрат, 58
- Фильтрация
в капиллярах, 40
в почках, 59–62
- Фимбрии, 156
- Фокус, 98
- Фокусное расстояние, 98
- Фолиевая кислота, 143
- Фолликул-стимулирующий гормон, 117, 150, 152–155, 161
- Фолликулы
в щитовидной железе, 119
яичников, 153, 155
- Фолликулярная жидкость, 153
- Фолликулярные клетки, 119, 156
- Формирование изображения, 98
- Фосфат кальция, 120
- Фосфатаза, 12, 13, 151
- Фосфатная связь, 3
- Фосфатные буферы, 64
- Фосфаты, 5, 6, 23, 27
- Фосфогидролаза, 132
- Фосфодиэстеразы, 12
- Фосфоламбан, 28
- Фосфолипаза, 13, 14, 43
- Фосфолипиды, 7, 50, 129, 135
- Фосфорилирование, 10, 12, 13, 14, 28, 114
- Фоторецепторы, 89
- Фоторецепция, 99
- Фруктоза, 76, 79, 130, 151
- Фумаровая кислота, 6
- Функциональная остаточная емкость, 51
- Х** Хвостатое ядро, 97
- Хеморецепторы, 56, 74, 75, 89
- Хемотаксис, 146
- Хиломикроны, 71, 79, 129, 133, 135
- Хилусные (лимфатические) сосуды, 78
- Химические спермициды, 161
- Химическое пищеварение, 71
- Химоотрипин, 73
- Химус, 71, 73, 74, 78, 80
- Хищники, 78
- Хлорид, 60, 73
- Хлоридно-бикарбонатный обмен, 55
- Холекальциферол, 120
- Холерный токсин, 12, 81
- Холестерин, 77, 79, 133, 135, 152
- Холестериновые бляшки, 135
- Холестериновые эфиры, 135
- Холестистокинин, 74, 76
- Холин, 20
- Холинергические рецепторы, 30
- Холинергические синапсы, 30, 88
- Холинэстераза, 20, 30
- Холод
ощущение, 89
реакция, 141
- Холоднокровные, 137
- Хорая, 97
- Хорионический гонадотропин человека, 157–159
- Хроматиды, 3
- Хроматин, 3, 156, 160
- Хромафинные клетки, 125
- Хромосомы, 1, 3, 160
- Хромофилы, 117
- Хронический стресс, 127
- Хрусталик, 98
- X-хромосомы, 160
- Ц** Целлюлоза, 80
- Центр Брока, 111
- Центр пищевого поведения, 138
- Центральная борозда, 83, 93, 96
- Центральная нервная система, функциональная организация, 82
синапсы. см. тж. Головной мозг; Спинной мозг, 88
- Центральная слуховая система, 101
- Центральная ямка, 98–100
- Центральные хеморецепторы, 56
- Центриоли, 1, 3, 156
- Центробежные волокна, 105
- Центромеры, 3
- Центры вознаграждения, 108
- Центры сна, 106
- Цепь переноса электронов, 6
- Цианокобаламин, 79, 143
- Цикл Кори, 130
- Цикл Кребса, 5, 6, 130, 133, 136
- Цикл мочевины, 136
- Циклический АМФ, 12, 14, 30, 35, 69, 114, 123, 132
- Циклический ГМФ, 43
- Цилиарные мышцы, 98
- Цинк, 151
- Циркуляция возбуждения внутри рефлекторного кольца, 109
- Циркуляция, 31–47
крови. см. Кровоток
лимфы, 41
- Цитозин, 3, 4
- Цитозоль, 1
- Цитокинез, 3, 23
- Цитокины, 147
- Цитоплазма, 1, 4
- Цитоплазматические рецепторы, 114
- Цитоскелет, 1, 2
- Цитотоксические Т-клетки, 148
- Цитруллин, 136
- Ч** Частота
звуковые волны, 95

мозговые волны, 106
Частота различения, 102
Частота сердцебиения, 32, 35, 44
Червь, 97
Черепные нервы, 51, 85, 102, 103
Черная субстанция, 97
Чтение, 111
Чувства
вкус, 104
зрение, 98–100
обоняние, 105
осязание, 89, 91–93
равновесие, 103
слух, 101, 102
Чувствительные нервы, 75, 82, 85, 91, 92, 95, 106

Ш Шванновские клетки, 18
Шейные лимфатические узлы, 41
Шейные нервы, 85
Шейные рецепторы растяжения, 158
Шероховатая эндоплазматическая сеть, 1
Шея, 156, 158
Шизофрения, 88, 110, 112
Шишковидная железа, см. Эпифиз 83, 113

Щ Щавелево-уксусная кислота, 6
Щелевые диафрагмы, 59
Щелевые контакты, 2, 28, 32
Щели подоцитов, 59
Щелочной раствор, 63
Щеточная каемка, 60, 78
Щитовидная железа, 113, 115, 119

Э Экзокринные панкреатоциты, 76
Экзоцитоз, 1, 19, 21
Экзоцитозные везикулы, 1
Экскреция, 66, 67, 71, 80
Экстрапирамидная система, 97
Экстрапирамидные пути, 97
Эластичная ткань, 50
Электрическая активность сердца, 32, 33
Электрические градиенты, 8, 17
Электродвижущие силы, 11
Электроды, 33
Электрокардиограмма (ЭКГ), 33, 36
Электрооольфактограмма, 105
Электроотрицательность, волна, 15
Электроэнцефалограмма (ЭЭГ), 106
Эмбрион, 129, 157, 158, 160
Эмбриональное развитие, 157, 158, 160
Эмбриональные эритроциты, 54
Эмиссия, 151
Эмоции, 108, 152
Эмоциональное кольцо, 108
Эмульгирование, 77, 135
Эмфизема, 52
Эндогенные антигены, 148
Эндокринная система см. Гормоны, 113
Эндокринные клетки, 73
Эндолимфа, 101, 103
Эндометриальные железы, 154
Эндометрий, 154, 155, 157, 158
Эндоневрий, 86

Эндоплазматическая сеть, 1, 4, 13, 122
Эндорфины, 94, 125
Эндосома, 20
Эндотелиальные клетки, 39, 43
Эндоцитоз, 1, 20, 21, 146
Эндоцитозные везикулы, 1, 10
Энергетическая ценность, 138
Энергетические градиенты, 8, 9
Энергетический баланс, 107, 138
Энергия, 5
выход для сокращения мышц, 138
Энтеральная нервная система, 75
Энтеральные нервные сплетения, 78
Энтерогепатическая циркуляция, 135
Энтерокиназа, 76
Энцефалин, 94
Эозинофилы, 146
Эпизодические всплески, 118
Эпилепсия, 88
Эпинефрин, 86
Эпинефрин, см. Адреналин
Эпителиальные клетки, 2
Эпителий, дыхательный, 48
Эпифиз, железа 83, 113
Эпифиз, кости 120
Эпифизарные пластинки, 118, 121
Эрективная ткань, 151
Эрекция, 151
Эритробластоз плода, 144
Эритробласты, 143
Эритропоэз, 143
Эритропоэтин, 57, 143
Эритроциты, 39
Эстроген, 149
в крови мужчин, 128
связь с атеросклерозом, 135
связь с оплодотворением, 156
связь с профилактикой, 144
связь с родами, 158
связь с ростом млечного протока, 159
связь с уровнем холестерина, 135
связь с эмбриональным развитием, 157, 158
секреция, 128, 153, 154
синтетический, 161
функции, 154
эффекты обратной связи, 155
ЭФР (эпидермальный фактор роста), 14
Эфферентные артериолы, 58, 59, 62
Эфферентные двигательные нервы, 82, 95
Эфферентные чувствительные нервы, 85
Эякуляция, 151

Ю Юкстагломерулярный аппарат, 62, 70, 126
Юкстамедуллярные нефроны, 58

Я Яблочная кислота, 6
Ядерная оболочка, 1, 3
Ядерные рецепторы, 114
Ядра мозжечка, 97
Ядра шва, 106, 110
Ядро зиготы, 156
Ядро клетки, 1, 3, 114
Ядрышко, 1

Язва, 74, 81, 127
двенадцатиперстной кишки, 81
Язык (с анат. т.чк зрения), 72, 91, 104
Язык (с лингвистич. т.чк зрения), 105
Языко-глоточный нерв, 46, 85, 104
Язычный нерв, 104
Яички см. Семенники 113, 149–152
Яичники, 113, 149, 153–155
Яйцеводы, 149, 156
Яйцеклетки, 149, 153, 156, 160, 161
Яйца, 149, 153, 156, 150, 151
Яйценосный холмик, 153
Янтарная кислота, 6

Все права защищены. Книга или любая ее часть не может быть скопирована, воспроизведена в электронной или механической форме, в виде фотокопии, записи в память ЭВМ, репродукции или каким-либо иным способом, а также использована в любой информационной системе без получения разрешения от издателя. Копирование, воспроизведение и иное использование книги или ее части без согласия издателя является незаконным и влечет уголовную, административную и гражданскую ответственность.

Научно-популярное издание

МЕДИЦИНСКИЙ АТЛАС

**Кэпит Уинн
Мейси Роберт И.
Мейсами Эсмаил**

**ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА
АТЛАС-РАСКРАСКА**

Директор редакции *Е. Капъёв*
Руководитель направления *О. Шестова*
Ответственный редактор *Ю. Цурихина*
Художественный редактор *Е. Анисина*

ООО «Издательство «Э»
123308, Москва, ул. Зорге, д. 1. Тел.: 8 (495) 411-68-86.

Өндіруші: «Э» АҚБ Баспасы, 123308, Мәскеу, Зорге көшесі, 1 үй.
Тел.: 8 (495) 411-68-86.

Тауар белгісі: «Э»

Қазақстан Республикасында дистрибьютор және өнім бойынша арыз-талаптарды қабылдаушының
өкілі «РДЦ-Алматы» ЖШС, Алматы қ., Домбровский көш., 3-а, литер Б, офис 1.
Тел.: 8 (727) 251-59-89/90/91/92, факс: 8 (727) 251-58-12 вн. 107.
Өнімнің жарамдылық мерзімі шектелмеген. Сертификация туралы ақпарат сайтта Өндіруші «Э»

Оптовая торговля книгами Издательства «Э»:
142700, Московская обл., Ленинский р-н, г. Видное,
Белокаменное ш., д. 1, многоканальный тел.: 411-50-74.

**По вопросам приобретения книг Издательства «Э» зарубежными оптовыми
покупателями обращаться в отдел зарубежных продаж**
*International Sales: International wholesale customers should contact
Foreign Sales Department for their orders.*

**По вопросам заказа книг корпоративным клиентам,
в том числе в специальном оформлении, обращаться по тел.:**
+7 (495) 411-68-59, доб. 2261.

**Оптовая торговля бумажно-беловыми
и канцелярскими товарами для школы и офиса:**
142702, Московская обл., Ленинский р-н, г. Видное-2,
Белокаменное ш., д. 1, а/я 5. Тел./факс: +7 (495) 745-28-87 (многоканальный).

Полный ассортимент книг издательства для оптовых покупателей:

Москва. Адрес: 142701, Московская область, Ленинский р-н,
г. Видное, Белокаменное шоссе, д. 1. Телефон: +7 (495) 411-50-74.

Нижний Новгород. Филиал в Нижнем Новгороде. Адрес: 603094,
г. Нижний Новгород, ул. Карпинского, д. 29, бизнес-парк «Грин Плаза».
Телефон: +7 (831) 216-15-91 (92, 93, 94).

Санкт-Петербург. ООО «СЗКО». Адрес: 192029, г. Санкт-Петербург, пр. Обуховской Обороны,
д. 84, лит. «Е». Телефон: +7 (812) 365-46-03 / 04. **E-mail:** server@szko.ru

Екатеринбург. Филиал в г. Екатеринбурге. Адрес: 620024,

г. Екатеринбург, ул. Новинская, д. 2щ. Телефон: +7 (343) 272-72-01 (02/03/04/05/06/08).

Самара. Филиал в г. Самаре. Адрес: 443052, г. Самара, пр-т Кирова, д. 75/1, лит. «Е».
Телефон: +7(846)207-55-50. **E-mail:** RDC-samara@mail.ru

Ростов-на-Дону. Филиал в г. Ростове-на-Дону. Адрес: 344023,

г. Ростов-на-Дону, ул. Страны Советов, д. 44 А. Телефон: +7(863) 303-62-10.

Центр оптово-розничных продаж Cash&Carry в г. Ростове-на-Дону. Адрес: 344023,
г. Ростов-на-Дону, ул. Страны Советов, д. 44 В. Телефон: (863) 303-62-10. Режим работы: с 9-00 до 19-00.

Новосибирск. Филиал в г. Новосибирске. Адрес: 630015,

г. Новосибирск, Комбинатский пер., д. 3. Телефон: +7(383) 289-91-42.

Хабаровск. Филиал РДЦ Новосибирск в Хабаровске. Адрес: 680000, г. Хабаровск,
пер. Дзержинского, д. 24, литера Б, офис 1. Телефон: +7(4212) 910-120.

Тюмень. Филиал в г. Тюмени. Центр оптово-розничных продаж Cash&Carry в г. Тюмени.

Адрес: 625022, г. Тюмень, ул. Алабашевская, д. 9А (ТЦ Перестройка+).

Телефон: +7 (3452) 21-53-96/ 97/ 98.

Сведения о подтверждении соответствия издания согласно законодательству РФ
о техническом регулировании можно получить на сайте Издательства «Э»

Өндірген мемлекет: Ресей
Сертификация қарастырылмаған

Подписано в печать 06.10.2017. Формат 60x84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 40,6.

Тираж экз. Заказ



ISBN 978-5-699-90764-9



9 785699 907649 >

В электронном виде книги издательства вы можете
купить на www.litres.ru

ЛитРес:
один клик до книги



КОГДА ВЫ ДАРИТЕ КНИГУ, ВЫ ДАРИТЕ ЦЕЛЫЙ МИР

ХОТИТЕ ЗНАТЬ БОЛЬШЕ?

Заходите на сайт:

<https://eksmo.ru/b2b/>

Звоните по телефону:

+7 495 411-68-59, доб. 2261



ВАШ ЛОГОТИП
НА ОБЛОЖКЕ

ВАШ ЛОГОТИП НА КОРЕШКЕ

ОБРАЩЕНИЕ
К КЛИЕНТАМ
НА ОБЛОЖКЕ

Бестселлер «Физиология человека: атлас-раскраска» входит в **ТОП-5 книг мира** о науке и медицине. В паре с другим уникальным атласом, «Анатомией человека: атласом-раскраской», уже изданным на русском языке, помогает студентам создать **базу фундаментальных знаний** будущего врача.

Как выучить физиологию с помощью атласа-раскраски?

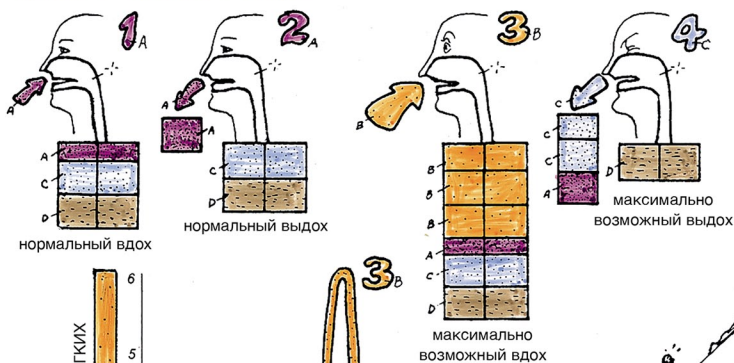
Во-первых, легким движением руки раскрашивая страницы этой книги, можно изучить то, что должен знать каждый.

Физиология не сплошь «черно-белая»: это, по сути, **динамические процессы** в организме, которые сложно представить в статике. Это особый челлендж для тех, кто только приступает к обучению. Активно работая с иллюстрациями, раскрашивая, можно изучить и закрепить в памяти информацию, которую сложно усвоить обычным способом.

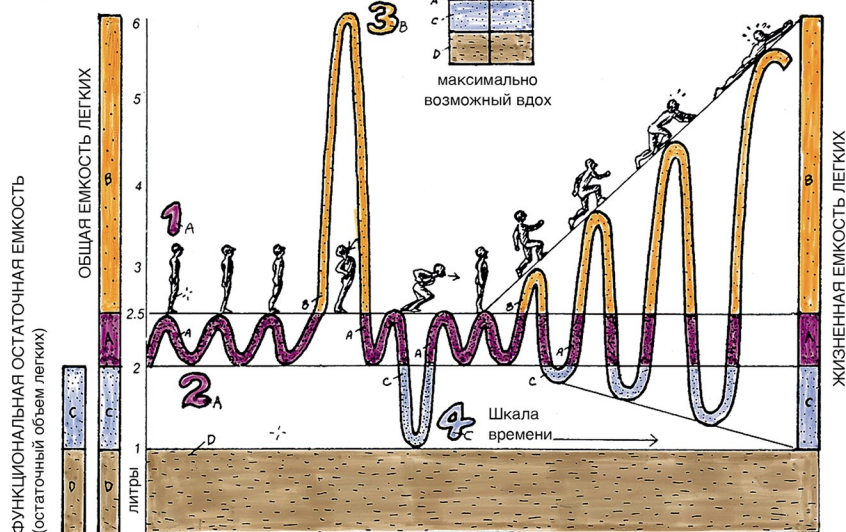
- 161 наглядный разворот, **более 400 детализированных рисунков**, краткие поясняющие тексты, специально разработанные шрифты и уникальный цветовой ключ помогут быстро и с интересом изучить физиологические процессы.
- Кинестетическая, мышечная память, развивающаяся в процессе раскрашивания, и **визуальные ассоциации** делают обучение интереснее, проще и эффективнее.
- Наглядная разворотная система, выверенная структура, большой охват тем, начиная с физиологии клетки и заканчивая кровообращением и фертильностью, удобная навигация делают атлас **универсальным пособием** по физиологии.

НОРМАЛЬНОЕ, СПОКОЙНОЕ ДЫХАНИЕ:
ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ОБЪЕМ (500 МЛ) А
 ОЧЕНЬ ГЛУБОКИЙ ВДОХ:
РЕЗЕРВНЫЙ ОБЪЕМ ВДОХА (2500-3500 МЛ) В

ОЧЕНЬ ГЛУБОКИЙ ВЫДОХ:
РЕЗЕРВНЫЙ ОБЪЕМ ВЫДОХА (1000 МЛ) С
 ОСТАВШИЙСЯ ВОЗДУХ:
ОСТАТОЧНЫЙ ОБЪЕМ (1000 МЛ) D



ОБЪЕМ ВОЗДУХА ПРИ ДЫХАНИИ



ISBN 978-5-699-90764-9



9 785699 907649 >