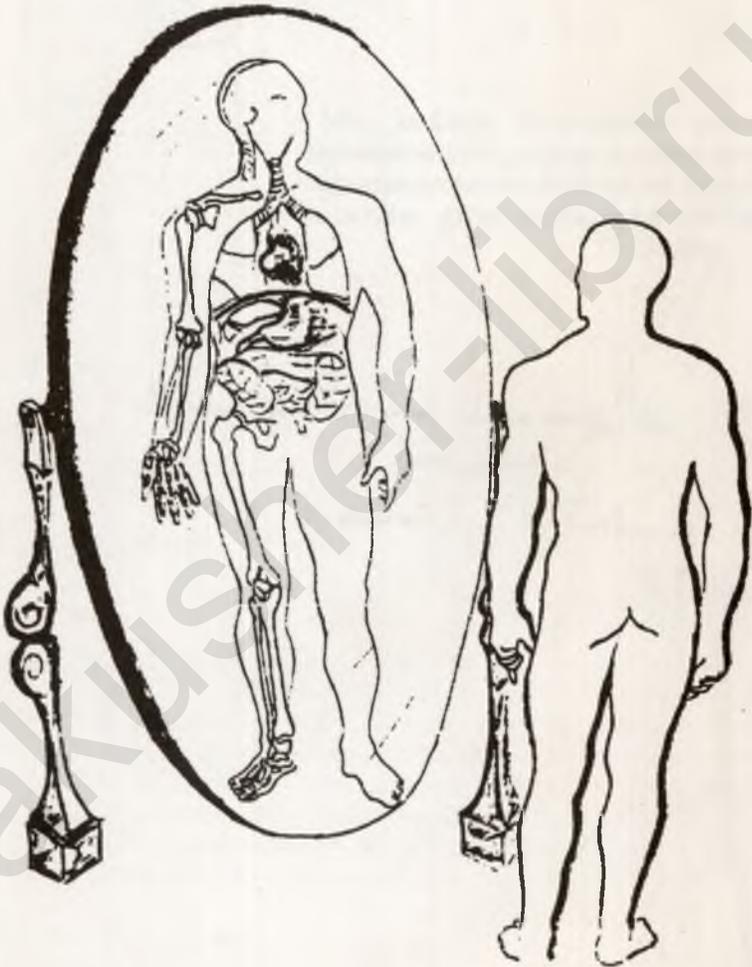


Урываев Ю.В.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГОМЕОСТАЗА



Москва 1995

Урываев Ю.В.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГОМЕОСТАЗА

"Мы, медики, беззащитны перед натиском литературы, и лишь тот, кто запасся путеводной идеей, не захлебнется в океане книг, журналов и статей"

П. Эрлих

Уважаемой Нине Александровне
Тумановой

с дружескими пожеланиями

Ю.В.

Москва 1995

ПРЕДИСЛОВИЕ

С большим интервалом после издания первой части пособия "Физиология с основами морфологии и общей биологии" (1989г.) выходит ее продолжение "Физиологические основы гомеостаза".

В этой части пособия об"единены сложные интегрированные физиологические процессы, обеспечивающие гомеостаз (греч. homoiois-подобный, stasis - постоянство). Метаболизм, дыхание, кровообращение, пищеварение, выделение, иммунитет, терморегуляция поддерживают в конечном итоге постоянство внутренней среды, или гомеостаз. Неповторимое сочетание многочисленных компонентов внутренней среды человека, как и динамические характеристики их регуляции и саморегуляции составляют основу индивидуальности (лат. individuum-неделимый).

Познание, в особенности природы человека, бесконечно ("жизнь коротка, искусство вечно, возможность мимолетна, опыт обманчив, суждение трудно"). Можно получать сведения о природе человека из общения с родственниками, друзьями, знакомыми, простого наблюдения их поведения. Но это малоэффективно и продолжительно.

Начальная и средняя школа, колледж, университет - это ступеньки длинной лестницы системы образования. Взойти на очередную ступеньку можно, только опередившись на предыдущую.

Заложенные природой задатки и способности студента развиваются постепенно: природные и общественные мотивы организуют накопленное в детстве, простые представления обогащаются школьными знаниями и юношеским опытом, на их основе формируются мышление студента.

Поэтому тем, кто плохо знает школьный материал, трудно учиться в университете. Особенно трудна для них физиология как дисциплина интегративная, т.е. основанная на закономерностях разных наук.

Физиология основывается на закономерностях физики и химии, биологических законах, математике, лингвистике, латинском языке и других дисциплинах единой природы. Физиология описывает жизнь человека в разных проявлениях - психической и биологической, физической и химической, детерминированной и вероятностной.

"Физиология (physis-природа, logos-учение) - медико-биологическая наука, изучающая жизнедеятельность целого организма и его частей-систем, органов, тканей, клеток - выявляющая причины, механизмы и закономерности жизнедеятельности организма и взаимодействие его с окружающей средой" ("Энциклопедический словарь медич. терминов", ред. Б.В. Петровский, 1984, т.2, с.231).

Определение разъясняет, что законы жизнедеятельности человека составляют сущность физиологии. Поэтому-то "Понимаемые в глубоком смысле физиология и медицина неотделимы" (И.П. Павлов).

Физиология раскрывает сущность и механизмы разных форм поведения человека, в том числе полового поведения и его компонентов -

влечения, полового акта, оргазма и т.д. Иммуные реакции сперматозоидов и яйцеклетки при зачатии, бурные процессы беременности и рождения человека. Генетические процессы возмужания и старения человека.

Физиология объясняет природу сна, бодрствования, внимания, памяти, эмоций и мотиваций, изменений мозга при обучении, позыва к дефекации или мочеиспусканию. Физиология описывает механизмы образования и свойства крови, мочи, слюны, желчи и других пищеварительных соков. Физиология объясняет сходство изменений состава крови, слюны, желудочного сока и секрета влагалища у женщин во время менструального цикла.

Физиология описывает механизм действия гормонов и биологически активных веществ, свертываемость крови, образование и циркуляцию спинномозговой жидкости между оболочками мозга, обмен жидкости в суставах и др.

Логика физиологии относительно проста, но частные процессы многообразны. Главная задача обучения физиологии в медицинском университете - решить в каждом конкретном случае "проблему слона": сформировать образ, понятие из частных фактов. В самом деле "Познать - ничто, представить себе - все" (А.Франс).

Осваивать логику физиологических процессов жизнедеятельности человека помогают принципы рефлекса Р.Декарта, нервизма И.М.Сеченова, высшей нервной деятельности И.П.Павлова, доминанты А.А.Ухтомского, функциональной системы П.К.Анохина и другие.

Как изучать физиологию?

1. Разберите логику расположения материала - порядок и связь разделов. Постарайтесь усвоить последовательность изложения материала - соподчиненности (иерархии) элементарных и интегральных физиологических процессов, принципы нервной, гуморальной и генетической регуляции, саморегуляторных процессов гомеостаза, и, наконец, высшей нервной деятельности (нейро- и психофизиологии) и поведения.

2. Начинайте с освоения основных понятий. Связывайте новые с полученными в школе, ищите отличия сходных понятий. Иностранцам студентам целесообразно сделать перевод термина на близкий (родной) язык.

3. Размышляйте над содержанием понятий. Постарайтесь оценить, является ли понятие (определение) описательным или разъяснительным. Так, определение возбудимости как способности отвечать на адекватный стимул возбуждением лишь описывает это физиологическое свойство клетки. Природу возбудимости разъясняет зависимость ее от состояния живой структуры - свойств мембраны ("количества" молекул К.На-АТФ-азы, др.белков, рецепторов к веществам) и т.д.

4. Используйте все возможности для уточнения физиологических понятий. Сравнивая услышанное и прочитанное, рассказывайте о ра-

боте человеческого тела жаждущему слушателю.

5. Выберите подходящий Вам учебник, лучше из новых.

6. Записывайте лекций и семинары на магнитофон. Запись можно повторно прослушать или передать другому.

Накапливая знания, Вы расстаетесь с аксиомами и догмами детства, заблуждениями и просто невежеством. Приобретая систему понятий и умений, Вы становитесь специалистом.

7. Учитесь изображать (создавать зрительный образ) связь понятий. Вникайте в смысл схем, иллюстраций. Рисунки можно найти в учебнике ("Физиология человека", т.1-4, ред. Шмидт Р., Тевс Г., 1985-86, "Атлас по нормальной физиологии" Коробков В.А., Чеснокова С.А., 1987, "Color atlas of physiology, Despopolus A., Silbernagl S., 1984, др.).

Выражаю искреннюю **благодарность** коллегам по кафедре - В.В. Андрианову, В.И. Бадикову, Т.П. Буниной, Ю.Е. Вагину, В.Ф. Волкову, О.С. Глазачеву, Н.К. Голубевой, В.Г. Зиллову, Л.И. Ивановой, Е.Г. Ионкиной, И.И. Киселеву, Т.Н. Лосевой, В.А. Макарову, А.М. Нечаеву, С.К. Рогачевой, М.Ф. Румянцевой, О.П. Тараканову, Г.В. Урываевой, Ю.А. Фадееву, Н.Г. Федяниной, Е.А. Юматову, с которыми обсуждались или ранее написаны пособия по отдельным разделам нормальной физиологии.

Особую **признательность** выражаю академику К.В. Судакову - доброму наставнику и прекрасному человеку, создающему творческую атмосферу в коллективе.

Глава 1. ВНУТРЕННЯЯ СРЕДА ОРГАНИЗМА:

кровь, лимфа, ликвор и другие жидкости.

Гистогематические барьеры

Содержание

§1. Внутренняя среда - это жидкости, отделенные гистогематическими барьерами от внешней среды и друг от друга

§2. Гистогематические барьеры - это мембраны кровеносных капилляров и клеток органов и тканей, проницаемые для воды и растворенных веществ

§3. Кровь - жидкая ткань в виде гетерогенного неустойчивого коллоидного раствора (суспензии)

§4. Лимфа, спинномозговая, внутрибрюшная, внутрисуставная и другие жидкости тела - это клеточно-белковые суспензии, образующиеся и обновляющиеся как секреты гистогематических барьеров

§1. Внутренняя среда - это жидкости, отделенные гистогематическими барьерами от внешней среды и друг от друга

Различные жидкости - кровь, лимфа, цереброспинальная, внутрибрюшная, внутриглазная, синовиальная и др. - образуются как секреты отделяющих их гистогематических барьеров. Строение и свойства барьеров (плотность мембран, наличие и тип переносчиков, др.) определяют состав, скорость смены, объем и др. показатели внутренней среды. Непрерывное обновление компонентов внутренней среды и относительное их постоянство объясняются саморегуляцией (К.Бернар). Механизмы саморегуляции объединяются в функциональную систему (П.К.Анохин). Связь клеточных, тканевых и органых с одной стороны и поведения - с другой описаны как согласованная работа внутреннего и внешнего контуров функциональной системы (К.В.Судаков).

Внутренняя среда организма - это жидкости определенного состава и свойств, находящиеся в кровеносных и лимфатических сосудах, а также крупных и очень маленьких (улитка, полукружные каналы) полостях тела. Кровь, лимфа, межклеточная, спинномозговая (ликвор), внутриплевральная, внутрибрюшная, внутрисуставная (синовиальная), внутриглазная, перилимфа и эндолимфа внутреннего уха - все это внутренняя среда организма.

Состав и свойства жидкостей тела различаются между собой потому, что изолированы друг от друга и от внешней среды, в том числе желудочно-кишечного тракта.

Жидкости внутренней среды состоят из воды, белков, органических и неорганических соединений и представляют собой растворы. Растворение - это образование электрических и др. связей ("присоединение") между молекулами воды и молекулами или ионами растворенных веществ. В результате растворения происходит упорядочение расположения молекул и ионов в среде. При этом меняются вязкость, светопроницаемость, электропроводность, химическая активность, сжимаемость, давление пара и др. свойства жидкостей.

Растворение создает условия для образования мембранных потенциалов, проведения возбуждения, проникновения веществ через мембраны клеток, эмульгирования и всасывания, образования коллоидных растворов, в том числе студнеобразных гелей и текучих зелей.

Табл.1.1. Основные жидкости тела человека

Вид	Объем, мл	Скорость обновления
Кровь	5000	1с - 120 дней
Лимфа	1500	10 - 24 час
Межклеточная	1050	
Спинномозговая	150	4 - 6 час
Внутрибрюшная	?	
Внутрисуставная	?	
Сперма	40	
Пери-,эндолимфа	1	
Внутриглазная	0,3	4 - 8 час

Жидкости внутренней среды образуются в результате синтеза клетками и выделения в межклеточные пространства органических и неорганических веществ, а также проникновения воды и ионов через **гистогематические барьеры** (греч. histos - ткань и haima - кровь).

Клетки попадают в жидкие среды организма также через гистогематические барьеры костного мозга, соединительной и др. тканей, а также органов.

Жидкости тела, т.е. вода и растворенные вещества, непрерывно перемещаются через мембраны и оболочки: желудочно-кишечного тракта, кровеносных и лимфатических сосудов, тканей и клеток. Причинами перехода воды и веществ через мембраны и оболочки являются диффузия, фильтрация, осмос, активный транспорт и пиноцитоз.

Наибольшая доля неорганических солей жидкостей внутренней среды приходится на натрий и калий (табл. 1.2). Поэтому с их концентрацией и изменением связаны теории мембранных потенциалов и возбуждения, сокращения, секреции, представление о количестве разрушающихся клеток и др.

Табл.1.2. Распределение Na и K в различных жидкостях тела (Ganong W.,1991). * из них 11,0 % обменивающихся и 25,5% необменивающихся.

Компонент	%% от общего количества	
	Na	K
Внутри клеток	9,0	89,6
Вне клеток	91,0	10,4
плазма	11,2	0,4
межклеточная жидкость	29,0	1,0
плотная соединительная ткань и хрящ	11,7	0,4
кость	36,5*	7,6
трансклеточная жидкость	2,6	1,0

Компоненты жидкостей тела непрерывно обновляются: удаляются разрушающиеся, а новые синтезируются или поступают через гистогематические барьеры. Нарушение этой динамики приводит к отеку или обезвоживанию.

Внутренняя среда организма индивидуальна, динамична (постоянно обновляется) и постоянна на протяжении определенного периода времени. Эти важнейшие характеристики внутренней среды организма выделил французский физиолог Claude Bernard (1859). Он предположил, что постоянство внутренней среды обеспечивается путем саморегуляции.

Принципиальный механизм саморегуляции показателей внутренней среды описал П.К.Анохин (1975). Эта архитектура саморегуляции была названа **функциональной системой**. Соотношение внутреннего (клеточного, тканевого и органного) и внешнего (поведение) контуров регулирования обобщено К.В. Судаковым (1986).

§2. Гистогематические барьеры - это мембраны кровеносных капилляров и клеток органов и тканей, проницаемые для воды и растворенных веществ

Разные по строению гистогематические барьеры - гематоэнцефалический, плацентарный, гематоофтальмический, гематопульмональный и др. - принципиально сходны и представляют собой мембраны кровеносных сосудов и клеток органов и тканей, проницаемые для воды и растворенных веществ. Проницаемость гистогематических барьеров зависит от их строения и меняется в довольно широких пределах.

Основную массу каждого органа и ткани составляют однотипные клетки, захватывающие из крови необходимые вещества и клетки и выделяющие специфические для них метаболиты. Клетки каждого органа и ткани функционируют при определенном составе окружающей

их химической среды. Однако все органы и ткани человеческого тела объединены единым кровотоком.

Для создания и поддержания специфической окружающей химической среды и вместе с тем сохранения гуморальной связи с другими каждый орган и ткань образует свой **гистогематический барьер**, т.е. особую мембрану стенки кровеносных капилляров и прилегающих к ней клеток органа или ткани.

Гистогематический барьер состоит из слоя эндотелиальных клеток кровеносного капилляра, синтезированной ими базальной мембраны и клеток органа.

Гистогематический барьер - это специализированный фильтр перемещающихся частиц раствора с расположенными на его поверхности полисахаридами и белками, взаимодействующими с молекулами окружающего раствора. Как любая мембрана гистогематический барьер обладает иммунными, адгезивными, транспортными и др. свойствами.

Через этот барьер просеиваются (фильтруются) частицы растворителей и мелких, электрически нейтральных и заряженных частиц растворенных веществ, а также переносятся частицы среднего и крупного размера.

Крупные частицы (обломки мембран и структур клеток, мицеллы, др.) захватываются полисахаридами мембран клеток барьера подобно фагоцитозу и переносятся через клетку (пиноцитоз). Просеивание компонентов раствора, имеющих диаметр 5-6 мкм, через гистогематический барьер происходит через межклеточные щели. Частицы меньшего диаметра проникают через поры базальной или клеточной мембраны. Поры занимают около 4-6% площади поверхности мембраны.

Липофильные и гидрофильные свойства гистогематического барьера определяют захват и проникновение через барьер жиро- и водорастворимых веществ и жидкостей. Кислоты проникают через барьер в зависимости от степени их диссоциации: бензойная > бутировая > лимонная > шавелевая > уксусная > соляная. Спирты проходят через барьер в зависимости от растворимости в липидах: этиловый > метиловый > глицерин.

Проницаемость мембран изменяется под влиянием гормонов, биологически активных веществ и др. условий. Основным способом повышения проницаемости мембран является активация гиалуронидазы - фермента, расщепляющего гиалуроновую кислоту мембранной поверхности.

Наибольшая концентрация гиалуронидазы обнаружена у человека в мембранах семенников и яичников. Этот фермент содержится также в мембранах микроорганизмов - пневмо-, стрепто-, стафилококков, дифтерийных палочек и др.

Гистогематический барьер создает и поддерживает состав химической среды (спинномозговой, внутрисуставной, внутрибрюшной,

внутриглазной и др. жидкостей тела), оптимальный для жизнедеятельности клеток каждого органа и ткани, снижает влияние шлаков и метаболитов одних органов и тканей на другие.

Выделяют гематоэнцефалический, плацентарный, гематоофтальмический, гематотестикулярный и др. гистогематические барьеры.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) - проницаемая для одних и непроницаемая для других молекул стенка капилляров сосудов головного и спинного мозга. ГЭБ создает жидкую среду - **цереброспинальную жидкость (ЦСЖ)** - для нейронов и глионов, обеспечивает удаление из нее метаболитов, т.е. обновление (6-8 кратное за сутки) ее состава.

Например, капилляры скелетных мышц транспортируют как d-глюкозу, так и l-глюкозу, а ГЭБ осуществляет транспорт только d-глюкозы. Причем транспорт d-глюкозы через ГЭБ не чувствителен к инсулину (Stowen H.).

Крупные нейтральные незаменимые аминокислоты, глюкоза, некоторые вещества (l-ДОФА, др.) переносятся через ГЭБ с помощью фермента-переносчика (транспептидаза, холинэстераза, карбоангидраза, др.), а в некоторых случаях преобразуются (расщепляются или синтезируются) в другие. Например, ДОФА-декарбоксилаза превращает ДОФА в дофамин, который не может проникать в ЦСЖ. Глутаминсинтетаза ГЭБ, захватывая глутаминовую кислоту плазмы крови, образует глутамин.

ГЭБ сосудистых (хориоидных, от греч. *chorion* - укрепленное место) сплетений мозга, образованный секреторными эпителиоцитами, фильтрует компоненты плазмы крови в ЦСЖ. ГЭБ сосудистых сплетений мозга, образованный арахноидальными (греч. *arachne* - паук) ворсинками, фильтрует компоненты ЦСЖ в венозную кровь.

Таким образом, ГЭБ неоднороден. В нейрогипофизе, эпифизе, сером бугре и др. ГЭБ проницаем для крупных (белковых) и мелких молекул ("безбарьерные" зоны).

Проницаемость ГЭБ для психотропных и нейротропных лекарств является одним из условий их эффекта. Летучие анестетики (дивинил, изопрен, изобутилен, др.), психотропные средства (дезинпрамин, галоперидол, диазепам, пиразидол, аминазин, фенамин, др.) легко проникают из крови в ЦСЖ и накапливаясь в структурах мозга, оказывают свой эффект.

ГЭБ практически непроницаем для собственных нейромедиаторов и нейропептидов - адреналина, норадреналина, бета-эндорфинов, энкефалинов, ангиотензина, холецистокинина, др.

Проницаемость ГЭБ возрастает при повышении артериального давления выше 200 мм рт.ст., увеличении содержания углекислоты в плазме крови, др., а также при патологии (судороги, др.).

Плацентарный барьер разделяет внутреннюю среду матери и плода. Этот барьер как бы двойной и состоит из клеток эпителия ворсинок

плода и эпителия капилляров ворсинок, находящихся в кровеносных сосудах (лакунах) эндотелия матки.

Плацента (греч. plakus - лепешка) формируется к 4-5 месяцу беременности и представляет собой дисковидное образование диаметром 20 см и весом 500г. Для плода плацента осуществляет функции легких, кишечника, почек и некоторых эндокринных желез.

Площадь ворсистой поверхности плаценты около 11 м², капиллярной поверхности - 12 м². Это указывает на высокий обмен веществ через барьер. Так, на 40 неделе беременности обмен воды между матерью и плодом достигает 3,5 л/час.

Плацентарный барьер хорошо проницаем для веществ с молекулярной массой до 600. В крови пупочных сосудов больше, чем в крови матери аминокислот, молочной кислоты, кальция, железа, гормона роста и водорастворимых витаминов, но меньше глюкозы, свободных жирных кислот, холестерина, жирорастворимых витаминов и др.

Через плацентарный барьер легко проникают этанол, ртуть, мышьяк, цианистый калий, никотин, многие лекарственные вещества - тетрациклины, пенициллины, стрептомицин, сульфаниламиды, барбитураты, салицилаты, глюкозиды и др.

В кровь плода могут проникать вирусы и микроорганизмы. Кроме того, проницаемость плацентарного барьера сильно меняется в зависимости от венозного давления сосудов матки, реакции крови, содержания в ней гормонов и биологически активных веществ и др. факторов. Поэтому через плацентарный барьер проникают не только полипептиды - тироксин, вазопрессин, окситоцин, др., но и клетки крови и эпителиальные.

Попадание клеток плода или белков в кровь матери вызывает иммунные реакции, завершающиеся подавлением иммунного ответа на поступавшие антигены (толерантность), усиленным иммунным ответом и отторжением некоторых клеток или всего плода, а также др.

В случае толерантности беременность развивается нормально. Иммунологический конфликт, например несовместимость матери и плода по антигенам групп крови (ABO, Rh) может приводить к гемолитической болезни новорожденных. Несовместимость по другим антигенам (HLA, др.) может вызывать выкидыши.

Иммунологические реакции плацентарного барьера обусловлены реакцией мембран эпителиоцитов ворсин плаценты на антигены матери. Клетки плацентарного барьера способны синтезировать гормоны - хорионический гонадотропин (глюкопротеид с ММ 36000 - 40000) и плацентарный лактоген (ММ 21000-23000).

Гематоофтальмический барьер образован эпителиоцитами кровеносных капилляров и эпителиоцитами цилиарного (ресничного) тела, т.е. части сосудистой оболочки глаза, окружающей радужку. Гематоофтальмический барьер "отделяет" плазму крови от внутриглазной жидкости (внутренней среды глаза), которая доставляет питательные

вещества и кислород роговице, хрусталику, радужке, стекловидному телу и др. структурам глаза и удаляет выделяемые ими метаболиты.

Гематоофтальмический барьер не пропускает в общий кровоток органоспецифические (гетерогенные, свойственные одним и тем же органам разных животных) антигены хрусталика глаза ("кристаллины"), представляющие собой высокомолекулярные белки и, наоборот, видовоспецифические антигены крови, печени и селезенки во внутреннюю среду глаза. Не пропуская гетерогенные антигены и связывая поступающие через барьер антитела, гематоофтальмический барьер поддерживает генетическое постоянство органа.

§3. Кровь - жидкая ткань в виде гетерогенного неустойчивого коллоидного раствора (суспензии)

Кровь - самая большая по объему, быстро обновляющаяся, разнообразная по составу и скоро перемещающаяся жидкость внутренней среды. Кровь не столько отделена гистогематическими барьерами кровеносных капилляров от других жидкостей, сколько объединена с ними. Связь крови с межклеточными жидкостями тканей отражается в неоднородности крови: циркулирующей по сосудам, депонированной и находящейся в костном мозге (Г.Ф.Ланг).

Как и другие жидкости внутренней среды кровь сохраняет свое постоянство путем саморегуляции. Так поддерживается жидкое состояние крови (свертывающие и противосвертывающие компоненты), слабощелочная реакция (буферные комплексы), осмотическое давление и др.

Наибольшим по массе компонентом внутренней среды является кровь. Наличие в крови клеток, сходство с соединительной тканью, происхождение дает основание считать кровь тканью. Однако кровь не является обычной тканью: мембраны клеток крови не образуют контактов друг с другом. Сильно отличаются по составу и свойствам друг от друга кровь костного мозга (а), кровь селезенки, печени и др. депо (б), а также кровь, циркулирующая по кровеносным сосудам (в).

Кровь - особая жидкость: это суспензия, коллоидный раствор, в котором находятся не связанные между собой клетки. Агрегации (лат. aggregatio - присоединение) клеток крови препятствует двойной слой электрических зарядов (дзета-потенциал): поверхностная мембрана клеток прочно связана с отрицательными зарядами, на которых удерживаются положительные. В значительной степени заряд клеток крови определяется зарядом полисахаров мембранной поверхности. Изменения ионного состава плазмы приводят к изменению дзета-потенциала клеток крови и их агрегации.

Показателем коллоидных свойств крови является **скорость оседания эритроцитов (СОЭ)**. У здоровых СОЭ составляет 1-15 мм/час.

Увеличение ее наблюдается при некоторых острых и хронических заболеваниях и беременности.

Осмотическое давление плазмы крови, определенное по точке замерзания ($-0,54^{\circ}\text{C}$), составляет 7,3 атм (290 мосм/л).

Эффективное осмотическое давление раствора, создающего равное осмотическое давление (**изотония**), называют тоничностью. Изотонические растворы не нарушают нормальной динамики движения ионов через мембраны клеток. Повышение осмотического давления плазмы крови ведет к сморщиванию клеток, понижение - к набуханию и разрыву мембран клеток крови (**гемолизу**).

Осмотическое давление плазмы создается главным образом за счет концентрации ионов Na (около 270 мосм/л). Поэтому 0,9% раствор хлорида натрия называют **физиологическим раствором**. Глюкоза не диссоциирует в плазме крови и поэтому создает всего 5 мосм/л от 290 мосм/л. Изотоничным является 5% раствор глюкозы. Однако введение такого раствора в вену вызывает изменения метаболизма глюкозы клетками тканей и возбуждение хеморецепторов сосудов.

Осмотическое давление плазмы крови поддерживается постоянным за счет саморегуляции - **функциональной системы оптимального для метаболизма осмотического давления** (Судаков К.В., 1983).

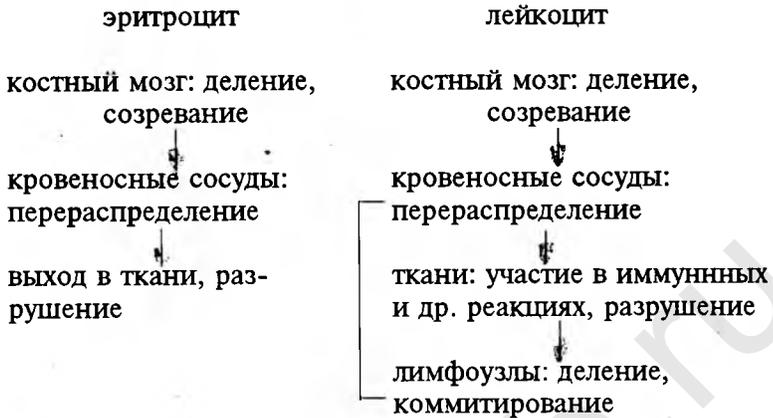
Текучесть и вязкость крови зависят от многих факторов. Так, органические, в особенности белковые, вещества плазмы крови легко полимеризуются и деполимеризуются. Это объясняется, в частности легкой разрушаемостью белковых и др. молекул ферментами плазмы крови.

Клетки крови - эритроциты, лейкоциты и тромбоциты - постоянно поступают из костного мозга в сосуды, замещая разрушающиеся. Из разрушающихся клеток в плазму крови поступают белки, ферменты, органические и неорганические вещества. Интенсивность разрушения клеток крови усиливается при физической работе, психоэмоциональном напряжении, беременности и др. Все эти факторы меняют динамическое равновесие компонентов крови.

Поступление в кровь лимфы, составляющей более 1/5 части общей массы крови, также нарушает динамическое равновесие крови. Другие факторы, влияющие на свойства крови, рассмотрены в разделе кровообращение.

Интенсивное обновление клеточного и плазменного состава - существенное свойство крови. Обновление клеток крови состоит из разрушения (деградации) и образования новых (**гематопоз**, греч. *haima* - кровь и *poiesis* - творение).

Рис.1.1 Общая схема "путешествия" клеток крови



Цикл гематопоеза, т.е. образования и дифференцировки клеток крови, начинается из одной (стволовой, клетки-предшественницы) клетки, которая способна к делению и образованию дочерних клеток на протяжении всей жизни человека.

Способность клеток-предшественниц к делению (пролиферативный потенциал) очень высока. Для восстановления нормального гематопоеза после полного разрушения костного мозга радиацией или химиопрепаратами достаточно ввести 10^4 - 10^5 здоровых клеток-предшественниц, т.е. 0,01 % общего числа клеток костного мозга.

В обычных условиях делятся только около 10% общего количества клеток-предшественниц, остальные 90% находятся вне S-фазы клеточного цикла. У быстро растущего ребенка или у взрослого под влиянием различных воздействий, приводящих к недостатку поступления O_2 в ткани, начинается деление ранее неактивных клеток-предшественниц, а скорость удвоения числа клеток возрастает до 10 раз.

Гематопоз происходит в разных костях скелета - черепа, грудине, ребрах, позвоночнике, костях рук и ног. С возрастом гематопоз снижается: к 15 годам практически исчезают стволовые клетки в костях ног, к 30 годам почти наполовину уменьшается их число в грудине и позвонках.

Гематопоз в разных костях скелета взрослого человека поддерживается за счет обмена стволовых и др. малодифференцированных клеток крови, выходящих в кровяное русло. За сутки в кровеное русло поступает и циркулирует в ней 0,25-7% стволовых клеток.

"Поселение" таких клеток в костном мозге других костей происходит благодаря связыванию их микроворсинками (длиной 2,5 мкм, диаметром 0,3 мкм) фибробластоидных и эпителиальных клеток, а также наличию адгезивного гликопротеина фибронектина.

Табл.1.3 Некоторые физико-химические показатели крови человека

Плотность (г/мл)	цельной	1,05 - 1,06 ,
	плазмы	1,02 - 1,03,
	клеток	1,09 - 1,10
рН	артериальной	7,35 - 7,47
	венозной	7,33
	эритроцитов	7,25 - 7,15
осмотическое давление		
	цельной	7,6 атм
	плазмы	7,3 атм
		(5600 мм.рт.ст., 745 кПа)
осмотическая концентрация		0,27-0,31 моль/л
поверхностное натяжение		
статическое		46 мН/м
динамическое		67-77 мН/м
вязкость	цельной	3,5-5,4 (воды=1)
	плазмы	2,2

Рецепторы клеток стромы костного мозга, связывающие вышедшие в кровеносное русло стволовые клетки, содержат маннозу и галактозу и избирательно взаимодействуют с некоторыми лектинами. Синтетические неогликопротеины угнетают рецепторные свойства клеток стромы.

Дочерние клетки превращаются в 4 типа клеток - проэритробласт, миелобласт, мегакариобласт и лимфатическую стволовую клетку. Каждая из этих клеток (колониеобразующая единица, КОЕ) дает начало эритроцитам (эритропоэз), гранулярным лейкоцитам (гранулярный лейкопоэз), лимфоцитам (агранулярный лейкопоэз, или лимфопоэз) и тромбоцитам (тромбоцитопоэз). Макрофаги попадают в кровь без трансформации.

Дифференцировка клеток крови при гематопоэзе сводится к уменьшению возможностей клетки каждой стадии образовывать колонии клеток другой линии. Поэтому клетки, способные давать при делении клетки одной или двух линий, называют линейно-ограниченными, или коммитированными (англ. commit- совершать, передавать).

Рис.1.2 Основные клетки крови, их источники и место нахождения



Это обусловлено главным образом изменением антигенных свойств их мембран: сначала появлением антигенов большого комплекса гистосовместимости HLA-DR и др., а впоследствии потерей их и экспрессией H-антигенов группы крови, рецепторов иммуноглобулинов Fc, компонента C₃b и др.

Например, проэритробласт, начинающий синтезировать гемоглобин, образует на своей мембране сиало-гликопротеин-гликофорин А.

Все типы гематопоеза, за исключением лимфопоеза, происходят в костном мозге. Для лимфопоеза необходимо "выселение" лимфатической стволовой клетки в вилочковую железу, селезенку или лимфоузлы.

Количество трансформаций клеток каждого ряда не одинаково. Различна продолжительность цикла ("жизни") каждого типа клеток и скорость их обновления: клеточный цикл лейкоцитов почти в 14 (нейтрофилы и базофилы "живут" всего около 7 и 12 час. соответственно, т.е. в 411 и 240 раз короче, чем эритроциты), а тромбоцитов в 17 раз короче, чем эритроцитов. У здорового взрослого человека каждый час разрушается 20 млрд тромбоцитов, 10 млрд эритроцитов и 5 млрд лейкоцитов.

Интенсивность гематопоеза поддерживается колониестимулирующими факторами (КСФ) - гликопротеинами, продуцируемыми

гемопоэтическими и стромальными клетками кроветворных и некоторых других органов. Так, мульти КСФ (интерлейкин-3) активизирует деление и дифференцировку всех типов дочерних клеток, КСФ эоз - эозинофилов, КСФ гм - гранулоцитов и макрофагов, КСФ м - макрофагов, КСФ г-гранулоцитов, КСФ мег- мегакариоцитов.

Для стимуляции кроветворной клетки достаточно, чтобы КСФ связали 5-10% рецепторов от 100-15000 общего числа на ее мембране.

Таким образом, кровеносные сосуды являются временным "пристанищем" для клеток крови: клетки попадают в кровеносные сосуды после созревания и быстро покидают их - лейкоциты поступают в ткани, тромбоциты образуют "заплатки" (тромбы) на стенках сосудов, а эритроциты разрушаются (главным образом в селезенке) и их остатки используются для синтеза новых.

Эритроциты кровеносных сосудов - это безядерные, наполненные гемоглобином (естественно окрашенные), ферментами анаэробного гликолиза и др. клетки без органелл. Эритроциты не совсем однородные клетки. Основная часть зрелых эритроцитов - овальные, двояковогнутые клетки с асимметричной мембраной: внешний слой преимущественно состоит из фосфатидилхолина, сфингомиелина и гликопротеинов ("мембранных рецепторов"), а внутренний - из фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина.

Такой состав мембран обеспечивает достаточную проницаемость мембраны для газов и жидкостей и вместе с тем механические свойства клетки - гибкость, эластичность, жесткость и др. Зрелые эритроциты не способны синтезировать вещества и восстанавливать потери ферментов и липидов цитоплазмы и мембран.

Размеры клетки, состав и свойства мембраны, наличие органелл и ядра у разных эритроцитов не одинаковы. Около 2% эритроцитов ("молодые") содержат митохондрии и рибосомы.

Метаболизм (анаэробный обмен) эритроцитов поддерживает структуру и функционирование мембранных насосов (К-Na-АТФаза, Са-АТФаза, др.), а также антиоксидантные свойства цитоплазмы (в том числе предотвращает образование метгемоглобина). Метаболизм эритроцитов зависит от рН (возрастает при защелачивании), температуры (возрастает при повышении), осмотического давления (возрастает при гиперосмии), солей (возрастает при повышении фосфатов, др.) и др.

Лейкоциты - бесцветные (не содержащие пигмента), разные по форме и размерам ядерные клетки, проходящие кровеносное русло "транзитом" и находящиеся ("живущие") основное время в тканях, мигрируя из одного места в другое. Это объясняется чувствительностью их мембран к изменению состава окружающей среды, синтезом в них сократительных белков (типа актина, анкирина, спектрин) и гидролитических ферментов (амилаз, глюкозидаз, галактозидаз, карбокси-пептидаз, протеиназ, коллагеназ и др.), расщепляющих различные вещества. Как у всех клеток активность ферментов лейкоцитов зависит от числа предшествующих митозов и возраста человека.

Лейкоциты состоят из **гранулоцитов** (содержат гранулы фермента миелопероксидазы в цитоплазме), **моноцитов** и **лимфоцитов**. Гранулоциты по связыванию (филии, греч. philia-любовь) основной (эозин) и кислой (метиленовый синий) краски делят на нейтрофилы, базофилы и эозинофилы.

Изменение ядра **нейтрофилов** (увеличение толщины хроматиновой нити между его частями, так наз. сдвиг влево) свидетельствует о наличии инфекции.

Гранулы **эозинофилов** содержат "большой основной протеин", участвующий в подавлении активности микробных клеток, а также гистамин и др. амины, которые выделяются из клеток под влиянием антигенов. В последнем случае развивается анафилактическая реакция: спазм и последующее расширение мелких кровеносных сосудов и уменьшение просвета бронхиол.

Гранулы **базофилов** состоят из гепарина, гистамина, серотонина и др. биологически активных веществ, участвующих в воспалительных, гемостатических (кровесвертывающих) и др. реакциях в ответ на антигены (в частности IgE).

Моноциты - негранулярные лейкоциты, обладающие максимальной фагоцитарной способностью в тканях. Моноциты крови - это предшественники зрелых фагоцитов тканей (лимфоузлов, стенок альвеол, печени, селезенки, мозга и др.), которые называют макрофагами (гистиоцитами). Они окружают чужеродные вещества в ткани и разрушают их.

Лимфоциты - агранулярные лейкоциты, начинающие делиться и синтезировать специфические антитела под влиянием антигенов. Если в кровь не попадает сколько-нибудь значительного количества антигенов, то лимфоциты циркулируют в крови ("патрулируют"), продолжая оставаться в интерфазе. Антигены запускают синтез протеинов их ядер и начинается подготовка к делению (S -фаза). Лимфоциты поступают в кровеносное русло из лимфоузлов, миндалин, тимуса и селезенки. Через общий лимфатический проток в кровь ежедневно поступает 35 млрд. лимфоцитов.

Тромбоциты - это фрагменты ("обломки") макрофагов, содержащие гранулы липопротеинов, серотонина, гистамина, ферментов гликолиза, в том числе пентозофосфатного цикла (АТФ, АТФаза, др.) и фагоцитированных частиц. Они участвуют в свертывании крови и неспецифической иммунной защите.

Плазма крови - это жидкая часть крови. Плазма составляет 55% от объема крови. Это отношение объема клеток крови и плазмы называют **гематокритом**. Плазма крови - гетерогенный буферный раствор. Температура и разбавление не меняют содержание H ионов плазмы. **Сыворотка крови** - безбелковая часть плазмы.

Табл.1.4.Белки плазмы крови (Lamb J.et al.,1980 с добавлениями)

название	концент- рация,г/л	молеку- лярная масса	время полу- жизни, дни	функция	
альбумин	40	69000	20	поддержание объема плазмы	
α1-глобулины					
α1-антитрипсин		3	45000	6	антипротеиназа
α1-кислый гликопротеин		0,8	45000		
ЛПВП*	3,5	200000			транспорт липидов
α2-глобулины					
церулоплазмин		0,4	160000		транспорт меди
гаптоглобины	1,2	100000			связывание Нв
α2-макроглобулин	3,0	800000			антипротеиназы
ЛПОНП**	1,5	10 млн			транспорт липидов
β-глобулины					
трансферрин	2,5	90000	11		транспорт Fe
гемопексин	1,0	80000			связывание Нв
С3 (β1с-глобулин)	1,2	185000			часть комплемента
С4 (β1е-глобулин)	0,4	240000			часть комплемента
плазминоген	0,7	14000			фибринолизин
фибриноген	4,0	350000	3		фибринообразование
ЛПНП***	4,0	2,3 млн			транспорт липидов
иммуноглобулины					антитела:
Ig A	2,5	170000	6		секретов
Ig D		0,02	160000		3
Ig E		190000	2		антипаразитарные
Ig G		10	155000		24
анти- Ig M		1,0	950000		5
					бактериальные групп крови

*ЛПВП, **ЛПОНП, ***ЛПНП-липопротеиды высокой, очень низкой, низкой плотности

Соотношение разнообразных химических веществ (неорганических и органических, жидких и твердых, растворенных в воде и маслах и т.д.), непохожих функционально (гормоны, ферменты, витамины, белки-переносчики, антитела, свертывающие и противосвертывающие факторы, метаболиты, др.) определяет свойства крови:

- способность изменять жидкое состояние - текучее на желеобразное(свертываемость),
- способность связывать газы,
- синтезировать антитела и связывать антигены,
- связывать свободные водородные и гидроксильные ионы,
- создавать оптимальную среду для действия ферментов и др.

Свертывание крови (**гемокоагуляция**) - это изменение состояния плазмы, т.е. переход золя в гель вследствие полимеризации определенных белков плазмы и последующее склеивание клеток крови.

Причиной гемокоагуляции является нарушение динамического равновесия **прокоагулянтов** (веществ, способствующих свертыванию) и **антикоагулянтов** (веществ, препятствующих свертыванию): повышение концентрации первых или снижения активности вторых.

Гемокоагуляция - процесс ферментативный (зависит от температуры: на морозе кровь почти не свертывается), подчиняющийся закону действующих масс (величина тромба зависит от степени преобладания прокоагулянтов над антикоагулянтами) и аутокаталитический (самоусиливающийся, каскадный: образовавшиеся на предшествующей стадии коагуляции продукты являются ферментами и субстратами для последующих, рис.1.2).

За несколько минут гемокоагуляции образуется **тромб**, закрывающий поврежденное место. Точное время свертывания крови зависит от метода определения: 2-5 мин. по *Burker*, 3-5 мин. по *Duck*, др.

Табл. 1.5. Факторы свертывания крови и время их полужизни (часы, *Desropolus A., S.Silgernagl, 1984*)

n	фактор	1/2 период жизни
1	фибриноген	96
11	протромбин	72
111	тромбопластин	
IV	ион Ca	
V	акцелерин	20
V11	проконвертин	5
V111	антигемофильный глобулин А	12
IX	фактор Christmas	24
X	фактор Stuart-Prower	60
XI	плазменный предшественник тромбопластина	48
X11	фактор Hageman	60
X111	фибринстабилизирующий фактор	120
HMW-K	высокомолекулярный кининоген (Fitzgerald фактор)	
Pre-K	прекалликреин (Fletcher фактор)	
Ka	калликреин	
PL	тромбоцитарный фосфолипид	

Фибринолиз - ферментативный гидролиз фибрина, аналогичный протеолитическому действию трипсина, а также подавление активности фибриногена, протромбина, тромбина и др. (табл. 1.6).

Реакция крови, т.е. соотношение в ней свободных ионов Н и ОН, является слабощелочной. Концентрация ионов Н в крови равна 0,000000043 г-ионов/л, ионов ОН- 0,00000072 г-ионов/л. Соответственно рН крови составляет 7,36, рОН-6,14. Иначе говоря, концентрация ионов Н в 17 раз выше, чем ионов ОН. Одной из причин постоянства реакции крови является ее состав.

Табл. 1.6. Естественные антикоагулянты крови

название	характеристика	функция
гепарин	отрицат.заряженный кислый полисахарид	блокатор протеаз: гиалуронидазы, гистамина, альдостерона, серотонина, АКТГ, активирует липазу, синтезирующие ферменты щитовидной железы
плазмин (фибринолизин)	сериновая протеаза, образующаяся из не-акт.гликопротеина с ММ 90000 (плазминогена) под влиянием X11 фактора сверт. крови, аналог трипсина	лизует фибрин, фибриноген, V, VIII, XI1 факторы свертывания, глюкоагон, гормон роста, гамма-глобулины, активирует компонент
анти-тромбин	плазменный ингибитор протеаз	блокирует активность сериновых протеаз
тромбомодулин	продукт эндотелиоцитов кровен.сосудов	связывает тромбин
протеин С	антикоагулирующий белок	инактивирует факторы V и VIII и ингибитор активатора тканевого плазминогена

Свойство крови поддерживать концентрацию ионов Н и ОН за счет своих компонентов называют **буферностью**. Буферными свойствами обладают следующие комплексы крови: карбонатный $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$, гемоглобиновый Hb/HbO_2 , KHbO_2 , фосфатный $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, белковый $\text{R}-\text{CH}-\text{COO}$.

Внутри клеток выделяют также буферы: глюкозо-6-фосфатный NH_3 и АДФ/АТФ. рН ряда жидкостей тела приведены в табл. 1.7.

Табл.1.7. Реакция (рН) некоторых жидкостей тела

желудок	желчь	пот	панкреатич.сок	мышцы
1,5+1,8	8+0,5	4,0-6,2	7,8-8,4	6,8

Принцип действия буфера состоит в преобразовании сильно диссоциирующих соединений в слабодиссоциирующие путем присоединения свободных ионов Н или ОН к компоненту (радикалу) с противоположными свойствами: ионов Н к основному, ионов ОН к кислую.

В случае исчерпания буферной емкости крови поддержание реакции крови осуществляется в соответствии с принципами **функциональной системы поддержания реакции крови** (Судаков К.В., 1983). Это происходит за счет легочной вентиляции, выделительной деятельности почек и желудочно-кишечного тракта, потоотделения и изменения поведения.

Индивидуальность состава и свойств мембран клеток крови каждого человека поддерживаются за счет иммунных реакций антителообразования и агглютинации. Индивидуальное отличие одного человека от другого начинается с зарождения плода, не похожего на мать. Различие обусловлено синтезом определенных наборов белков.

Мембраны клеток крови и плазма содержат индивидуальные наборы белков, появляющихся в процессе гематопоза. Часть белков клеток и плазмы крови участвуют в склеивании (**агглютинации**) чужеродных антител, попадающих в кровь и плазму. Агглютинация- это способ распознавания чужеродных молекул и начальной их дезактивации.

Табл.1.8. Соотношение групп крови и некоторых заболеваний (% от числа случаев, Мыльников А.Я., Хоменко Л.П., 1993)

Кровь	Злокачеств. опухоли	Инфаркт миокарда	Язвен. болезнь	Мочекам. болезнь	ОРВИ, пневмония
О	13,8	11,1	10,8	7,1	4,7
А	23,7	12,9	5,3	4,2	2,5
В	21,0	7,0	7,0	7,3	3,1
АВ	20,8	12,8	4,9	8,0	1,8

Реакция агглютинации специфична:

антиген А + а антитело =====> агглютинация,

антиген В + b антитело =====> агглютинация,

антиген Rh+ антитело gH=====> агглютинация, т.д.

Определенные наборы агглютиногенов и агглютининов клеток и плазмы крови называют **группами крови**. Группа крови является важным биологическим признаком индивидуума. Она характеризует

Фибринолиз - ферментативный гидролиз фибрина, аналогичный протеолитическому действию трипсина, а также подавление активности фибриногена, протромбина, тромбина и др. (табл.1.6).

Реакция крови, т.е. соотношение в ней свободных ионов Н и ОН, является слабощелочной. Концентрация ионов Н в крови равна 0,000000043 г-ионов/л, ионов ОН- 0,00000072 г-ионов/л. Соответственно рН крови составляет 7,36, рОН-6,14. Иначе говоря, концентрация ионов Н в 17 раз выше, чем ионов ОН. Одной из причин постоянства реакции крови является ее состав.

Табл. 1.6. Естественные антикоагулянты крови

название	характеристика	функция
гепарин	отрицат.заряженный кислый полисахарид	блокатор протеаз: гиалуронидазы, гистамина, альдостерона, серотонина, АКТГ, активирует липазу, синтезирующие ферменты щитовидной железы
плазмин (фибринолизин)	сериновая протеаза, образующаяся из не-акт.гликопротеина с ММ 90000 (плазминогена) под влиянием Х11 фактора сверт. крови, аналог трипсина	лизует фибрин, фибриноген, V, VI11, X11 факторы свертывания, глюкагон, гормон роста, гамма-глобулины, активирует комп-лемент
анти-тромбин	плазменный ингибитор протеаз	блокирует активность сериновых протеаз
тромбомодулин	продукт эндотелиоцитов кровен.сосудов	связывает тромбин
протеин С	антикоагулирующий белок	инактивирует факторы V и VIII и ингибитор активатора тканевого плазминогена

Свойство крови поддерживать концентрацию ионов Н и ОН за счет своих компонентов называют **буферностью**. Буферными свойствами обладают следующие комплексы крови: карбонатный $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$, гемоглобиновый Hb/HbO_2 , KHbO_2 , фосфатный $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, белковый R-CH-COO.

Внутри клеток выделяют также буферы: глюкозо-6-фосфатный $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ и АДФ/АТФ. рН ряда жидкостей тела приведены в табл.1.7.

Табл.1.7. Реакция (рН) некоторых жидкостей тела

желудок	желчь	пот	панкреатич.сок	мышцы
1,5+1,8	8+0,5	4,0-6,2	7,8-8,4	6,8

Принцип действия буфера состоит в преобразовании сильно диссоциирующих соединений в слабодиссоциирующие путем присоединения свободных ионов Н или ОН к компоненту (радикалу) с противоположными свойствами: ионов Н к основному, ионов ОН к кислую.

В случае исчерпания буферной емкости крови поддержание реакции крови осуществляется в соответствие с принципами **функциональной системы поддержания реакции крови** (Судаков К.В., 1983). Это происходит за счет легочной вентиляции, выделительной деятельности почек и желудочно-кишечного тракта, потоотделения и изменения поведения.

Индивидуальность состава и свойств мембран клеток крови каждого человека поддерживаются за счет иммунных реакций антителообразования и агглютинации. Индивидуальное отличие одного человека от другого начинается с зарождения плода, не похожего на мать. Различие обусловлено синтезом определенных наборов белков.

Мембраны клеток крови и плазма содержат индивидуальные наборы белков, появляющихся в процессе гематопоэза. Часть белков клеток и плазмы крови участвуют в склеивании (**агглютинации**) чужеродных антител, попадающих в кровь и плазму. Агглютинация- это способ распознавания чужеродных молекул и начальной их дезактивации.

Табл.1.8. Соотношение групп крови и некоторых заболеваний (% от числа случаев, Мыльников А.Я., Хоменко Л.П., 1993)

Кровь	Злокачеств. опухоли	Инфаркт миокарда	Язвен. болезнь	Мочекам. болезнь	ОРВИ, пневмония
О	13,8	11,1	10,8	7,1	4,7
А	23,7	12,9	5,3	4,2	2,5
В	21,0	7,0	7,0	7,3	3,1
АВ	20,8	12,8	4,9	8,0	1,8

Реакция агглютинации специфична:

антиген А + а антитело =====> агглютинация,

антиген В + b антитело =====> агглютинация,

антиген Rh+ антитело rh=====> агглютинация, т.д.

Определенные наборы агглютиногенов и агглютининов клеток и плазмы крови называют **группами крови**. Группа крови является важным биологическим признаком индивидуума. Она характеризует

не только способность склеивать чужеродные антитела и антигены, что необходимо для подбора крови донора. Группа крови отражает также возможные осложнения течения беременности (несовместимость крови матери и плода, вызывающая неблагоприятные последствия), повышенную чувствительность к факторам среды (пище, содержанию примесей в воздухе, характеру психо-физической активности и др.), лекарственным средствам и др.

Появление определенных наборов агглютиногенов связывают с перенесенными заболеваниями. Вместе с тем групповая принадлежность крови соответствует предрасположенности человека к определенным заболеваниям (табл.1.8).

Клетками крови человека синтезируется более 500 антигенов, вызывающих агглютинацию (агглютиногенов, табл.1.9, 1.10). Они обнаружены в почках, поджелудочной железе, печени, легких, яичках, мышцах, слюне, семенной и околоплодной жидкости и др. Агглютиногены представляют собой гликопротеины с различным составом сахаров.

Табл.1.9. Некоторые антигены крови человека

система	агглютинация с одним антителом	агглютинация с одним антителом, отсутствие ее с др.
A, A ₂ , B ₀	A ₁ , B, H	A ₂ , A ₃ , A _x , др.
MNS	M, N, S, s, U, Tm, Sj, Hu, др.	M ₂ , N ₂ , S ₂ , др.
P	P ₁ , P _k , Luke, др.	P ₂
Rh	D, C, c, E, e, G, Ce, др.	D, C, E, др.
Lutheran	Lua, Lub, Lu ₃ , Lu ₉ , др.	
Kell	K, k, Kp, Ku, Js, др.	
Lewis	5 вариантов	
Duffy	Fya, Fyb, Fy ₃ , Fy ₄	
Kidd	Jka, Jkb, Jk ₃	
другие		

Антитела, склеивающиеся с агглютиногенами, называют агглютинидами. Они содержатся в плазме крови и других жидкостях тела. Часть из них образуются при участии наследуемых ферментов (агглютинины к А и В, т.е. а- и b-агглютинины) во внутриутробный период, другие - при участии комбинаций иных ферментов под влиянием антигенов контактирующих с ними клеток крови.

При охлаждении (32-30₀С₀) синтезируются аутоантитела (IgG) к собственным Rh_c, Rh_e, Rh_D антигенам. Они могут вызывать агглютинацию и гемолиз.

Для определения совместимости крови реципиента и донора выбрана система АВО (A₁A₂B₀), поскольку она имеет наибольший титр

(концентрацию) у большинства населения земного шара сравнительно с другими. Для определения отцовства используется MNS система, имеющая более четкие закономерности наследования сравнительно с остальными.

Группа крови "резус", обнаруженная у обезьян rhesus и присущая подавляющему большинству (около 85%) людей, приобрела важность благодаря особым свойствам агглютиногена Rh (табл.1.9).

Табл. 1.10. Группы крови системы ABO (A_1A_2BO)

группа	агглютенины плазмы	распространенность, %
O (1)	анти-A, анти-B	45
A ₁ (2) A ₂ (2)	анти-B	41
B (3)	анти-A	10
A1B A2B	нет нет	4

В отличие от A и B агглютиногенов (гаптенов, т.е. неполных антигенов), Rh агглютиноген обладает способностью вызывать образование антител к нему. В случае отсутствия Rh-агглютиногена (точнее агглютиногена D, самого антителообразующего из всей группы Rh, называемой **резус-отрицательность**) у беременной и наличия Rh-агглютиногена у плода возникает **резус-конфликт**. Он объясняется агглютинацией Rh-агглютиногена плода Rh-антителами матери, которые образовались вследствие попадания Rh через плацентарный барьер в кровь матери.

§4. Лимфа, спинномозговая, внутрибрюшная, внутрисуставная и другие жидкости тела - это клеточно-белковые суспензии, образующиеся и обновляющиеся как секреты гистогематических барьеров

Лимфа, цереброспинальная, синовиальная, внутрибрюшная, внутриплевральная, внутриглазная жидкости, перилимфа и эндолимфа уха представляют собой клеточно-белковые суспензии с разным содержанием компонентов. Они образуются и достаточно быстро обновляются за счет секреторной активности гистогематических барьеров. Их функции состоят в механической и иммунологической защите органов.

По лимфатическим сосудам движется образующаяся в лимфатических капиллярах и значительно обновляющаяся в лимфатических узлах жидкость - лимфа. Состав лимфы неоднороден и зависит от строения стенки лимфатического капилляра и мелких лимфатических сосудов (табл.1.11). Лимфа содержит те же компоненты, что и плазма крови, но в другом соотношении. Так, содержание фибриногена в лимфе почти в 2 раза меньше, чем в плазме крови.

Стенка лимфатических капилляров и сосудов похожа на окончатые кровеносные капилляры: слабо выражена базальная мембрана и имеются многочисленные межэпителиальные щели. Внутри стенки среднего калибра лимфатических капилляров обращены клапаны.

Связь лимфатических и кровеносных сосудов описана в гл.4.

Табл.1.11. Протеины лимфососудов человека (Ganong W.F., 1991)

источник лимфы	белок, г/дЛ
сосудистое сплетение черепа	0
цилиарное тело глаза	0
скелетная мышца	2
кожа	2
легкие	4
желудочно-кишечный тракт	4,1
сердце	4,4
печень	6,2

Лимфокапилляры абсорбируют частицы размером до 25 мкм. Стенка их проницаема для двустороннего движения мелких молекул с массой 2000-6000. В кишечнике в лимфу проникают хиломикроны. Миоциты стенки лимфососудов имеют альфа- и бета- адренорецепторы.

От лимфокапилляров до вен лимфа проходит 6-12 лимфоузлов. Общая масса лимфоузлов человека 0,5-1,0 кг. Максимум лимфоузлов приходится на 18-25 лет, в дальнейшем снижается. В лимфоузлах происходит обмен клеток крови, в особенности лимфоцитов и лейкоцитов. Часть метаболитов лимфы переходит через гистогематический барьер лимфоузлов в кровь.

Лимфоток осуществляется благодаря градиенту давлений: более высокому в лимфокапиллярах и снижающемуся по ходу лимфососудов. Давление в лимфососудах примерно равно давлению межклеточной жидкости (1-3 мм рт.ст.). Давление в лимфатических сосудах 3-5 см водн. ст., в грудном лимфатическом протоке около 0 см водн. ст. Скорость лимфотока в грудном протоке 0,5-1 мл/мин. Увеличение лимфотока происходит после приема жидкости, под влиянием окситоцина и лекарственных препаратов (прозерин, эуфиллин, др.). При

нарушении венозного оттока лимфоток увеличивается до 10-ти кратных величин.

Табл.1.12. ЦСЖ человека(Ganong W.F.,1991)

вещество	ЦСЖ	плазма
Na+ мэкв/кг H ₂ O	147	150
K+ мэкв/кг H ₂ O	2,9	4,6
Mg+ мэкв/кг H ₂ O	2,2	1,6
Ca+ мэкв/кг H ₂ O	2,3	4,7
Cl- мэкв/кг H ₂ O	113	99
HCO ₃ -мэкв/кг H ₂ O	25,1	24,8
pH	7,33	7,4
белок мг/дЛ	20	6000
глюкоза мг/дЛ	64	100
неорг.Р мг/дЛ	3,4	4,7
моча мг/дЛ	12	15
креатинин мг/дЛ	1,5	1,2
мочевая к-та мг/дЛ	1,5	5
молочн.к-та мг/дЛ	18	21
холестерин мг/дЛ	0,2	175

Табл.1.13. Синовиальная жидкость человека

компоненты	количество
Глюкоза	<0,55мМоль/Л
Лейкоциты	0-20.10 ⁸ /мкЛ
Нейтрофилы	< 25 %
Белок	10-30 гМ/Л
pH	7,8
клетки	15-200/мл

Спинномозговая (цереброспинальная) жидкость (ЦСЖ, ликвор) - секрет капилляров сосудистых сплетений черепа, заполняющий желудочки мозга и субарахноидальное пространство головного и спинного мозга. Ликвор похож на внеклеточную жидкость, занимающую около 15% объема мозга. ЦСЖ всасывается через ворсинки субарахноидального пространства в венозную кровь.

ЦСЖ защищает мозг от сотрясения. Удаление ЦСЖ или снижение давления ЦСЖ вызывает боль вследствие механического смещения мозга и раздражения механорецепторов сосудов и оболочек мозга. Давление ЦСЖ зависит от положения тела: при горизонтальном положении оно равно 100-180 мм водн. ст., при вертикальном -300-400 мм водн. ст. Состав ликвора зависит от психоэмоционального состояния человека: снижение настроения сопровождается повышением концентрации эндорфинов в ЦСЖ. Ликвор способен свертываться.

Внутриглазная жидкость (водянистая влага глаза) образуется в результате фильтрации плазмы и секреции эпителиоцитов. Высокое сравнительно с др. тканями внутриглазное давление (около 16 мм рт. ст.) затрудняет фильтрацию. Существует сильная зависимость величины фильтрации и секреции внутриглазной жидкости от давления крови в артериолах глаза и общего артериального давления.

Внутриглазная жидкость содержит меньше глюкозы и мочевины, но больше молочной и аскорбиновой кислоты (отсюда ее более кислая реакция?), чем плазма крови.

Табл.1.14. Состав спермы человека

источник	компонент	количество	функция
яички	сперматозоиды	40-150.10 ⁶ /мл	мужские гаметы
придасток яичка	глицерофосфорилахолин	0,5-0,9 мг/мл	поддержание осмолярности
семенные пузырьки (60% объема)	фруктоза	0,4-6 мг/мл	источник энергии сперматозоидов
	простагландины E1,E2	50 мкг/мл	активация сперматозоидов и
	F1,F2	8 мкг/мл	женского полового аппарата
	19-гидроксилE ₁ , 19-гидроксиE ₁	270 мкг/мл	
простата (30% объема)	лимонная к-та	1-7 мг/мл	источник энергии
	кисл.фосфатаза		
	инозитол		
	спермин, спермидин	0,66 мг/мл	бактериостатирование
	цинк	0,14 мг/мл	стабилизация мембраны,хроматина сперматозоидов

Синовиальная жидкость - секрет плазмы крови, заполняющий суставные полости. В коленном суставе содержится 1 мл жидкости.

Сперма - жидкость, секретирующаяся яичками, семенными пузырьками и предстательной железой (простатой). Сперма выбрасываемая при эякуляции. Объем эякулята -2-5 мл, pH 7,2-7,8.

Вопросы для контроля

- 1.1. Что такое внутренняя среда организма?
- 1.2. Как попадают вещества и клетки в жидкости внутренней среды?
- 1.3. Приведите примеры обновления состава жидкостей внутренней среды.
- 1.4. Почему состав жидкостей внутренней среды несмотря на обновление не меняется?
- 1.5. Нарисуйте схему саморегуляции внутренней среды организма
- 2.1. Что такое гисто-гематический барьер?
- 2.2. Назовите известные Вам гисто-гематические барьеры
- 2.3. Каков механизм проникновения веществ, растворителей и клеток через гисто-гематические барьеры?
- 2.4. Опишите гемэнцефалический барьер

- 2.5. Как меняется проницаемость ГЭБ при разных состояниях человека?
- 2.6. Опишите строение и функции плацентарного барьера
- 3.1. Дайте характеристику крови как раствора
- 3.2. Опишите гематопозез взрослого человека
- 3.3. Характеризуйте клетки крови человека
- 3.4. Каковы основные признаки гемокоагуляции?
- 3.5. Перечислите известные Вам прокоагулянты и антикоагулянты крови человека
- 3.6. Опишите процесс образования тромба
- 3.7. Что такое внутренний и внешний гемостаз?
- 3.8. Опишите буферные механизмы сохранения реакции крови
- 3.9. Что такое группы крови?
- 3.10 Чем отличаются агглютиногены А и В от Rh?
- 3.11 Опишите существо Rh-конфликта при беременности
- 4.1. Как образуется лимфа?
- 4.2. Какова функция лимфоузлов?
- 4.3. Как образуется и обновляется цереброспинальная жидкость?
- 4.4. Различается ли давление ЦСЖ у лежащего и стоящего человека?
- 4.5. Что такое синовиальная и внутриглазная жидкости?
- 4.6. Как образуется сперма?

Глава 2. МЕТАБОЛИЗМ

Содержание

- §1. Метаболизм - системные превращения веществ, энергии и структур, составляющие основу жизни
- §2. Уровни организации метаболизма - особенности обмена веществ и энергии в клетках, органах и организме
- §3. Метаболизм клеток - основа преобразований веществ, энергии и структур в организме
- §4. Органный метаболизм - суммарный метаболизм асинхронно функционирующих клеток и тканей органа
- §5. Валовый метаболизм - суммарный метаболизм тела
- §6. Регуляция метаболизма - изменение скорости и направленности преобразований веществ и энергии

- §1. Метаболизм - системные превращения веществ, энергии и структур, составляющие основу жизни

Клетки имеют минимальный набор структур (мембраны, органеллы, цитоплазма), осуществляющих непрерывные повторяющиеся цепи ферментативных реакций расщепления органических веществ, в результате которых образуется энергия. Энергия нужна для переноса и синтеза других соединений, часть которых идет на восстановление разрушенных и образование новых структур, другая часть используется как топливо, третья запасается в виде макроэргических соединений.

Упорядоченность превращений структур, веществ и энергии позволяют клеткам сохранять определенное строение и осуществлять жизнедеятельность. Системные (упорядоченные) преобразования, лежащие в основе жизнедеятельности, называют метаболизмом.

С внешней средой контактируют только часть клеток пищеварительных, дыхательных и выделительных органов. От пищеварительных органов "полуфабрикаты" доставляются с током крови ко всем клеткам тела.

Ферментативные реакции катаболизма и анаболизма в каждой клетке зависят от кровотока ткани и органа, а пищеварение, дыхание, выделение и кровообращение поддерживают постоянство содержания "пищевых" веществ, необходимых для всего организма.

Метаболизм (греч. *metabole* - перемена) - сравнительно новый в физиологии термин, заимствованный из биохимии и описывающий превращения веществ при жизнедеятельности.

В физиологии основу процессов жизнедеятельности организма традиционно характеризовал другой термин - обмен веществ и энергии. Он подчеркивает преимущественно перемещение (транспорт) веществ на микро- (через мембраны, органеллы, растворы и др.) и макрорассто-

жания (между организмом и средой, между органами и т.д.) в процессе жизнедеятельности. Этот термин характеризует также связь энергетических и химических преобразований веществ в организме.

Превращение веществ в организме человека состоит из расщепления (**катаболизм**, греч. *katabole* - сбрасывание вниз, или **диссимиляция**, лат. *dissimilatio* - разуподобление) и синтеза, накопления (**анаболизм**, греч. *anabole* - подъем, или **ассимиляция**, лат. *assimilatio* - уподобление) некоторого количества веществ. Катаболизм и анаболизм протекают одновременно и взаимосвязанно. Течение химических реакций и перемещение веществ в организме осуществляются за счет энергии химических связей, извлекаемой при их расщеплении.

Для каждого человека характерен свой метаболизм, который зависит от генетически предопределенного состава ферментов и темпа их синтеза, а также пищевых привычек и типа психофизической деятельности. Метаболизм человека может меняться в зависимости от характера питания, климатических условий и социального окружения.

Животные и человек - гетеротрофы (греч. *heteros* - другой и *trope* - пища). Источником энергии и веществ для человека служат другие организмы - растительные и животные. Поступающая пища расщепляется на более простые соединения, которые используются для синтеза веществ, подобных по иммунным и другим свойствам компонентам тела человека. Метаболизм поддерживает биохимическую индивидуальность человека.

В составе пищи различают белки, жиры, углеводы, витамины и микроэлементы. Установлены основные пути их превращений, а также накопление метаболитов в виде "запасов".

Окисление является основным путем извлечения энергии при расщеплении пищевых веществ. Коэффициент полезного действия окислительных реакций достигает 40%. Аэробные (греч. *aer*-воздух) процессы преобладают в органах с повышенной энергопотребностью (сердце, мозг, почки). Использование O_2 клетками позволяет им быстро увеличивать активность. Анаэробные процессы более инерционны и служат для пополнения израсходованных запасов веществ, участвующих в аэробном окислении.

Наиболее глубокие превращения веществ происходят в клетках. В клетке выделяется до 70% энергии пищевых веществ. Эта энергия идет на образование АТФ и креатинфосфата. Эффективность и быстрота метаболических преобразований обусловлена тем, что они осуществляются с участием ферментов.

Преобразование и перемещение расщепляемых и синтезируемых веществ происходит постепенно. При сравнительно больших размерах тела и инерционности метаболических процессов образовались некоторые количества готовых для использования, но не встроенных в структуры веществ-пулов (англ. *pool* - фонд, резерв). В плазме крови, жидкостях тела и органах есть пул холестерина, аминокислот, липидов

и т.д. Одни свободные вещества пула могут использоваться для синтеза других. Это называют межклеточным обменом. Пул сглаживает колебания метаболических процессов, создает оптимальные условия для жизнедеятельности.

Упорядоченность метаболических процессов, взаимосвязь интенсивности обмена различных веществ разделенного (компарментализованного, англ. compartment- отсек) мембранами и барьерами организма являются признаками системности метаболизма.

Каждое преобразование вещества в различных частях организма саморегулируется (избыток конечного продукта подавляет, а дефицит стимулирует течение химической реакции) так, чтобы обеспечить полезный приспособительный результат - поддерживать постоянство внутренней среды, создавать условия роста, развития и воспроизводства живых структур.

По энергетической и пластической (структурной) ценности белки, жиры и углеводы пищи неоднозначны. Белки используются преимущественно для создания структур (мембран, органелл и др.), липиды для построения структур клеток и источников энергии, а углеводы преимущественно в качестве источника энергии.

У человека глобулярные, растворимые в воде белки жидкостей выполняют роль ферментов (пепсин, трипсин, др.), регуляторных (гормоны-инсулин, гормон роста, тироксин, др.), защитных (иммуноглобулины), свертывающих (тромбин, фибриноген, др.) и транспортных (гемоглобин цитоплазмы) веществ. Фибриллярные преимущественно белки составляют около 50% сухой массы клетки, образуя сократительные структуры (миофибриллы), клеточные мембраны (ионные каналы, рецепторы, др.) и органеллы, а также внеклеточные волокна и мембраны.

Белки представляют собой природные полимеры, состоящие из аминокислот, соединенных амидной (пептидной) связью $-CO-NH-$. Белки животной пищи содержат как аминокислоты, синтезируемые клетками человека (заменимые аминокислоты), так и в особенности необходимые для жизнедеятельности незаменимые аминокислоты, которые не синтезируются клетками человека. Незаменимыми аминокислотами являются триптофан, лейцин, изолейцин, валин, треонин, лизин, метионин и фенилаланин. Белки растительной пищи беднее лизином, метионином и триптофаном и труднее перевариваются.

Аминокислоты белков естественной деградации структур (2/3 аминокислотного пула) и пищи (1/3 аминокислотного пула) образуют пул, т.е. неструктурированный запас, величина и состав которого остаются относительно постоянными. В среднем белки расщепляются и восстанавливаются за 80 суток, хотя эта величина колеблется для разных органов и белков от секунд до суток.

В теле человека аминокислоты не запасаются (кроме пулов), поэтому необходимо постоянное поступление их с пищей. Поступление и

расход аминокислот оценивают по азотистому равновесию: расход превышает поступление при похудании и заболевании, обратные отношения наблюдаются при увеличении массы тела - росте или ожирении.

Белковый обмен состоит из 2-х этапного катаболизма и анаболизма. Катаболизм белков пищи начинается с неглубокого расщепления их гидролазами желудочно-кишечного тракта на полипептиды и завершается в клетках глубоким расщеплением пептидов до аминокислот или их превращением в гистамин, адреналин, кофермент А, мочевину, аммиак и др. вещества. Анаболизм белков есть перемещение пептидов через мембраны и встраивание их в различные структуры, а также синтез на рибосомах клеток новых белков.

Из жиров и их компонентов у человека образованы мембраны клеток (фосфолипиды), жиры цитоплазмы клеток сальника, брюшины и подкожной клетчатки. Нейтральные жиры входят в состав жидкостей тела. Из фрагментов жиров образованы простагландины, гормоны (стероидные: тестостерон, эстрадиол, кортизол, альдостерон, др.), холестерин, желчные кислоты и др. Метаболизм жиров обеспечивает энергетические и пластические потребности, а также образование и восстановление гормональных и иммунных свойств организма.

Метаболизм жиров состоит из катаболизма и анаболизма. При катаболизме жиры пищи вначале расщепляются липазами в желудочнокишечном тракте на глицерин и жирные кислоты, а впоследствии в митохондриях и эндоплазматической сети клеток окисляются (бета-окисление) до относительно простых соединений с образованием макроэргических веществ (АТФ, креатинфосфат).

Анаболизм жиров включает синтез жирных кислот из ацетилСоА, а также превращения (нециклические) жирных кислот в различные биологически активные соединения. Особую важность представляет преобразование арахидоновой кислоты. Из нее образуются тромбоксаны А₂ и В₂, простаглицин (простаглицин I) и др. простаглицины и лейкотриены. Некоторые эффекты простаглицинов указаны в табл. 2.1.

Лейкотриены - продукты метаболизма арахидоновой кислоты, обладающие очень сильным (в 4000 раз большим, чем гистамин), но медленнее развивающимся гистаминоподобным, в особенности провоспалительным эффектом.

Катаболизм жира дает большое количество энергии. Жиры запасаются в адипоцитах (тучных клетках) подкожной клетчатки оболочках брюшной полости. Запасание жира есть видоизменение естественного механизма метаболизма жиров. При стрессе (голодании, охлаждении, страхе, др.) запасенные жиры могут быстро использоваться для пополнения энергии.

Табл.2.1. Физиологические эффекты простагландинов

объект	эффект
миоциты бронхов	расширение просвета
миоциты матки	сокращение
миоциты жел.-киш.тр.	усиление активности
миоциты кров.сосуда	сужение просвета
клетки надпочечника	активация синтеза гормона
клетки яичника	стимулирует овуляцию
клетки желтого тела	активация синтеза гормона
эпителий нефрона	подавление натрийуреза
эпителий кожи	усиление эпителизации
клетки щитов. железы	усиление синтезатиросина
жировые клетки	торможение липолиза
тромбоциты	изменение агрегации
эндоциты желудка	торможение образ. HCl

Предшественником стероидных гормонов, желчных кислот и компонентом мембран клеток является холестерин (холестерол, греч. chole - желчь, stetos - твердый). Холестерин образует малорастворимые комплексы с кислотами (щавелевой, трихлоруксусной и др.), CaCl_2 , LiCl , комплексы с фосфолипидами, особенно лецитином.

В теле человека содержится 140 г холестерина (химический анализ) или 200-350 г (изотопный анализ, табл.2.2).

Табл.2.2. Содержание холестерина в тканях (А) и жидкостях (Б) тела. *-60-70 % холестерина в составе ЛПНП и 20-24 % в составе ЛПВП

А		Б	
ткань	содержание, мл/г ткани	жидкость	содержание, мг/100мл
кора надпочечн.	100	плазма	150-230
мозг	20	желчь	390
стенка сосудов	5	сперма	80
печень ,почки,		лимфа	25
кожа	3	молоко	.20
соединит. ткань	2	слюна	5
скел. мышца	1	ликвор	0,4
эритроциты	130мг/100мг	моча	0,2

Переход к усиленному образованию структур, в том числе менее дифференцированных, оценивается по холестеринному коэффициенту атерогенности (ХКА): $(X - X_{\text{ЛПВП}}) / X_{\text{ЛПВП}}$, где X - общее содержание холестерина, $X_{\text{ЛПВП}}$ - холестерин ЛПВП.

ХКА у детей = 1, у лиц 20-30 лет = 2-2,8, у здоровых людей старше 30 лет = 3,0-3,5. При ишемической болезни сердца = выше 4,0.

Обмен холестерина характеризуется также константой обмена холестерина крови: $k = 0,693 / T / 2 = 0,693 / 3 = 0,231 \text{ час}^{-1}$ и константой обмена холестерина организма: $l_0 = 0,693 / T / 2 = 0,693 / 35 = 0,02 \text{ суток}^{-1}$.

Таким образом, время обновления холестеринного фонда организма (О) в 100-200 раз больше, чем время обновления холестерина крови (К).

Углеводы (моно-, ди- и полисахариды) пищи являются субстратом для получения энергии промежуточными соединениями для синтеза др. веществ (гепарин, антигены декстран и леван, др.). Часть углеводов используется для запасаания энергии в виде гликогена.

Метаболизм углеводов у человека состоит из расщепления поли- и ди-сахаров в желудочно-кишечном тракте, а также внутриклеточного анаэробного гликолиза и аэробного декарбоксилирования. Именно в ходе внутриклеточного метаболизма моносахаров, в особенности аэробного декарбоксилирования образуется большое количество энергии (АТФ).

Достаточное поступление углеводов с пищей активирует глюконеогенез (образование гликогена), голодание сопровождается гликогенолизом (расщеплением гликогена). Печень человека является единственным источником глюкозы, выделяя в кровь $3,5 \pm 0,7 \text{ мг глюкозы/г веса/мин}$. Этот орган является также регулируемым "глюкостатом": повышение глюкозы в поступающей в печень крови усиливает поглощение глюкозы гепатоцитами, понижение - подавляет.

Метаболизм клеток изменяется или прекращается, если пища не содержит микроколичеств витаминов - низкомолекулярных органических соединений, не синтезируемых или синтезируемых в недостаточных количествах клетками человека (табл.2.3).

Некоторые витамины (Вс, В₁₂, Д, др.) депонируются в организме. В печени образуются и депонируются витамины А, В₆, В₁₂, С, D, Е, К, др. Разнообразное питание не вызывает дефицита витаминов гиповитаминоза.

Нарушение кишечной флоры (дисбактериоз) вследствие инфекций или приема антибиотиков может приводить к развитию гиповитаминоза. Применение витаминных препаратов привело к появлению гипервитаминозов - трудно устранимого нарушения метаболизма клеток, вызванного избытком поступления витамина.

Табл.2.3. Витамины, необходимые для метаболизма клеток человека.* синтезируется флорой кишечника

название	источник	суточная потребность	физиологич.эффект
витамин А (ретинол)	печень, провитаминны: морковь, лук, салат, перец	1000 мкг	активирует образование мембран, в особенности эпителиоцитов сетчатки, кожи и слизистых обол.
витамин В ₁ (тиамин)	печень, неочищенные злаки	2 мг	регулирует углеводной обмен: является проферментом карбоксилазы
витамин В ₂ (рибофлавин)	мясо, рыба, молоко, дрожжи	2,5 мг	активирует обновление зрительного пигмента, синтез гемоглобина
витамин В ₃ (пантотеновая к-та)	печень, почки, мясо, рыба, молоко	20 мг	активирует углеводный обмен, вызывает сосудорасширение
витамин В ₆ (пиридоксин)	зелен.перец, дрожжи, печень	2,5 мг	улучшает липидный обмен
витамин В ₁₂ (кобаламин)	печень, почки, яичн.желток, водоросли	3 мкг	стимулирует синтез клеток, эритропоз ("фактор роста")
витамин В _с (фолацин)	зелень	200 мкг	стимулирует метаболизм аминокислот, эритропоз
витамин С (аскорбинов. к-та)	надпочечники, печень, шиповник	50-100 мг	стимулирует иммунитет, синтез коллагена, гематопоэз
витамин Д (кальциферол)	печень	10 мкг	стимулирует всасывание Са ⁺⁺ , Р ⁺⁺⁺ в жел.-киш. тракте, нефронах
витамин Е (токоферол)	растит.масла	15 мг	стимулирует обновление клеточных мембран
витамин Н* (биотин)	яичн.желток, печень, томаты	0,3 мг	стимулирует деление, дифференцировку клеток кожи, слизистых
витамин К (филлохинон)	шпинат, капуста, томаты	0,3 мг	повышает активность тромбоцитов
витамин U (метионин-метилсульфоний хло-			стимулирует эпителизацию жел.-киш.тракта, инактивирует гистамин

§2. Уровни организации метаболизма - особенности обмена веществ и энергии в клетках, органах и организме

Структуры разной степени сложности - клетки, ткани, органы и организм в целом - играют различную роль в метаболизме. Основной структурой, осуществляющей метаболизм, является клетка. По направленности, участию тех или иных веществ, структуре и т.д. различают ката- и анаболизм, углеводный, белковый, липидный, аэробный и анаэробный, клеточный, тканевой, органный и валовый, основной, минимальный и рабочий, пластический и энергетический и др. типы метаболизма. В ходе метаболизма вещества расщепляются поэтапно, накапливаясь в виде промежуточных продуктов - пулов. Пищеварение, дыхание, кровообращение и выделение подготавливают условия для метаболизма клеток.

В человеческом теле непрерывно происходят микро и макро изменения. Через поверхностные и внутренние (эндоплазматического ретикулума, др.) мембраны клеток движутся потоки ионов, веществ и воды. На поверхности мембран осуществляются ферментативные химические реакции разложения, преобразования и синтеза веществ. Некоторые участки мембран деградируют и замещаются новыми. Синтезируются и перемещаются в цитоплазме вещества. Часть из них образует рецепторы медиаторов, гормонов и антигенов на поверхностных мембранах клеток. Другая часть выделяется в межклеточную жидкость, пополняя, например, изношенные коллагеновые и эластиновые волокна, а также мембраны эпителиальных и др. клеток. Синтезированные клетками иммуноглобулины выбрасываются из клетки и связывают антигены. Сменяются фазы клеточных циклов - клетки делятся или "замирают" в интерфазе.

В тканях образуются новые популяции клеток крови, эпителия кишечника и кожи, сменяются поколения половых клеток. Между клетками устанавливаются контакты или поддерживается их отсутствие (клетки крови).

С разной скоростью увеличиваются в размерах и обновляются одни ткани и органы, прекращают функционировать и отмирают другие - пуповина, пупочная вена и артерия, боталлов проток, др. у новорожденных, подкожная клетчатка, скелетные мышцы, нейроны и глиальные клетки мозга и ганглиев в старости и т.д.

• В возбудимых клетках - нервных, мышечных и секреторных - метаболические процессы обеспечивают возобновление градиентов потенциалов, сократительных, транспортных белков и т.д.

Пищеварение и дыхание обеспечивают пополнение расходуемых клеткой веществ и газов, ток крови доставляет эти "полуфабрикаты" в межклеточную жидкость, выделение удаляет шлаки, поддерживая постоянно необходимого набора окружающих клетку веществ.

Иначе говоря, метаболизм поддерживает структурные и функциональные признаки клеток, тканей, органов и всего организма в целом.

Основу структурных преобразований составляют непрерывные химические реакции синтеза и деградации (распада) веществ клеток и неклеточных компонентов. Это упорядоченные ферментативные последовательности постоянно протекающих превращений образуют циклы, или интегральные метаболические пути. Системно организованные физико-химические реакции метаболизма осуществляются так, что не создается избытка или недостатка веществ в каком-либо месте и вместе с тем поддерживается оптимальное их соотношение (Баркрофт Дж., 1934), т.е. полезный приспособительный результат саморегуляции (Анохин П.К., 1975). То или иное отклонение содержания веществ будет подавлять или ускорять течение реакции по механизму обратной связи.

Метаболизм - многоплановый процесс. Различные его признаки могут служить критериями классификации метаболизма (табл.2.4).

Табл.2.4. Виды метаболизма. * относится к целому организму

Критерий	Вид метаболизма
1 Направление метаболизма	Анаболизм, катаболизм
2 Уровень организации	Клеточный, органный (региональный), валовый (всего организма)
3 Назначение	Энергетический, пластический
4 Преобразуемые вещества	Белковый, липидный, углеводный, водный, минеральный, др.
5 Интенсивность*	Основной, рабочий, минимальный
6 Участие O ₂	Аэробный, анаэробный

Несмотря на сложность химических, пространственных и физических (в целом физиологических) реакций метаболизма условно выделяются несколько его сторон (аспектов, путей).

Катаболический путь метаболизма направлен на извлечение энергии из химических соединений и разложение субстрата (химического соединения) для синтеза других необходимых клетке молекул. При этом выделяется и тепловая энергия.

Катаболический путь метаболизма складывается из 3-х основных этапов.

1-й этап - пищеварение, т.е. неполное расщепление макромолекул пищи на более простые субъединицы в желудочно-кишечном тракте. На этом этапе пища лишается видовой специфичности и вредности (токсичности, аллергентности), но сохраняется структурная и энергетическая ценность химических комплексов, поступающих в кровь изатем в клетки. При пищеварении выделяется немного энергии (табл.2.5).

Табл.2.5. Характеристика преобразований веществ в разных структурах

уровень организации	название процессов	степень изменений	
		химических (расщепление)	механических (перенос)
организм	пищеварение дыхание кровообращение выделение	низкая	высокая
органный, тканевой	-----"	средняя	средняя
клеточный, субклеточный	метаболизм	высокая	низкая

Пищеварение, кровообращение, дыхание и выделение являются физиологическими процессами, которые создают условия для клеточного метаболизма. Источником субстратов и энергии клеток служат образовавшиеся в результате пищеварения продукты - аминокислоты (пептиды), жиры и моносахара.

Внутриклеточная деградация веществ осуществляется в два этапа. Сначала в цитозоле клетки моносахара - один из 3-х видов химических ("более простые") субъединиц - подвергаются гликолизу. В результате образуется пируват и выделяется небольшое количество АТФ (2 молекулы на 1 молекулу глюкозы).

Поступая в митохондрии пируват окисляется до ацетилкоэнзима А (ацетил- СоА). Много ацетил-СоА образуется при окислении жирных кислот. При расщеплении ацетил-СоА, как и при деградации АТФ выделяется большое количество энергии.

Образование ацетил-СоА является условной, трудно различимой границей 2-го и 3-го этапов катаболизма. 3-ий этап катаболизма самый существенный в энергетическом обеспечении клетки. Извлечение энергии осуществляется благодаря последовательному ферментативному преобразованию ацетил-СоА в цикле лимонной кислоты.

Анаболический путь метаболизма представляет собой использование продуктов катаболизма для синтеза веществ - белков, углеводов и жиров, а также построения из них различных структур клеток. Синтез гормонов, секретов, медиаторов, иммуноглобулинов, антител, др. представляют собой варианты анаболизма.

Катаболический и анаболический пути преобразования веществ связаны через образующиеся в результате продукты, через межклеточ-

Промежуточные продукты поступающих ("питательных") и образующихся при катаболизме структур не сразу включаются в катаболизм клетки, а переходят в пулы.

В пулах задерживается часть промежуточных продуктов и метаболитов. Время нахождения вещества в организме оценивается по **периоду полужизни вещества**, т.е. времени, в течение которого содержание этого вещества уменьшается наполовину. Например, продолжительность полужизни холестерина - 35 суток, белков сердца - 5-12 суток, фактора Хагемана - несколько секунд. Более 80% аминокислот образуется при катаболизме собственных структур и используются для синтеза собственных белков (Коньшев В.А., 1985). В печени человека накапливается около 100г гликогена, достаточного для энергообеспечения бега на протяжении 15 мин. Запасы углеводов (гликогенов и глюкозы) в мышцах более ограничены: за счет гликогена мышца способна сокращаться около 3 мин. Анаэробный распад глюкозы, происходящий при сокращении мышцы за счет собственных запасов, может длиться не более 20 с. Запасы жиров в теле человека (триглицериды, жирные кислоты, триглицериды крови и др.) более значительны. При физической нагрузке за счет выброса адреналина и норадреналина и активации ферментов усиливается расщепление (бета-окисление) жиров и выделяется 140 000 ккал. Всего же запасы углеводов (углеводный пул) в мышцах составляет 350- 1400 г (Passmore R., 1964). В печени человека, которая весит примерно 1,7 кг содержится 17-85г углеводов (гликогена).

§3. Метаболизм клеток - основа преобразований веществ и энергии в организме

Метаболизм клетки состоит из относительно быстрых превращений "свободных" растворенных веществ и медленных изменений молекул, встроенных в мембраны и другие структуры. Пластический обмен представляет собой полное или частичное обновление разрушающихся, а также увеличение или уменьшение размеров или общей массы структур - регенерацию, репарацию, гиперплазию, гипертрофию и атрофию тканей. Полное обновление клеток осуществляется за счет мезенхимального пула малодифференцированных клеток. Избирательность метаболизма клеток в значительной степени определяется свойствами их мембран.

Интенсивность и характер метаболизма клеток соответствует фазе клеточного цикла: возрастает при усилении синтеза веществ перед фазой деления и при увеличении клеточной активности - секреции glanduloцитов, сокращении миоцитов, длительном возбуждении нейронов.

Различие метаболизма клеток обусловлено, в частности, различием их способности связывать, транспортировать, расщеплять и использовать вещества.

В клетке процессы метаболизма осуществляются отдельно благодаря существованию мембран. Свойства мембран разных клеток избирательны: рецепторы мембран способны связывать различные компоненты плазмы крови и межклеточной жидкости. Так, печень задерживает аминокислоты с короткой цепью, всосавшиеся из кишечника и приносимые в печень через воротную вену. Мышьяк накапливается в волосах и ногтях благодаря его повышенной способности связываться с кератином. Тетрациклин задерживается и накапливается в костной и зубной тканях (табл.2.6). Оксид бора B_2O_3 и гидроксид бора (борная кислота) легко связываются с липидами клеточных мембран, а потому быстро накапливаются в клетках. При взаимодействии с органическими веществами цитоплазмы соединения бора образуют устойчивые комплексы (эфиры борной кислоты) и плохо выводятся.

Табл.2.6. Механизм подавления белкового синтеза антибиотиками и др. веществами (Ganong W.F., 1991)

вещество	эффект
хлорамфеникол	блокирует взаимодействие мРНК с рибосомами
стрептомицин, неомицин, канамицин	нарушает считывание генного кода
циклогексимид, тетрациклин	подавляет переход аминокислотного комплекса тРНК на полипептид
пурамицин	пурамициновый комплекс аминокислот замещает тРНК и блокирует наращивание др. аминокислот на полипептид
митрамицин, митомицин С, дактиномицин (актиномицин Д)	связывается с ДНК, препятствуя полимеризации РНК на ДНК
хлороквин, колхицин, новобиоцин	подавляет активность ДНК полимеразы
горчичные нитрогены, в т.ч. мехлорэтамин	образует парные соединения с гуанином
дифтерийн токсин	препятствует движению рибосомы к мРНК

Мембраны служат местом увеличения возможностей встречи реагирующих молекул веществ. Мембраны, удерживая ферменты, увеличивают активность метаболизма. Например, окислительно-восстановительные ферменты-оксиредуктазы (дегидрогеназы) типа

цитохромоксидазы, алкогольдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, пируватдекарбоксилазы и др. - располагаются на (вблизи) клеточных мембран.

Энергетическая и структурная стороны обмена веществ в клетке разделяются лишь условно (табл.2.7,2.8).

Появление или увеличение продуктов распада белков, в частности азота или ферментов (при голодании в мозге обнаруживается гидроксibuтиратдегидрогеназа) - признак усиленного разрушения структур. Вместе с тем, продукты метаболизма клеток являются не только "ненужными веществами", но и стимулами гормональной активности.

Табл.2.7. Время обновления клеток (Welton J.,1983)

вид клеток	t обновления, сутки
слизистой оболочки щек	5
слизистой оболочки пищевода	8
слизистой тощей кишки	2-3
эпидермиса gl.sublingualis	41
печени	190
эритроциты	130
гранулоциты	2
эозинофилы	10-14
лимфоциты	360
тромбоциты	10

Табл.2.8.t обновления структур клеток (Овчинников Ю.А., 1987)

образования	1/2 период жизни
сфингомиелин	38 час
фосфатидилсери	23 час
фосфатидилхоли	15 час
ядро, микросомы,	
цитоплазма	2-3 дня
митохондрии	5-6 дней
микросомы	1-2 дня

Например, усиленный распад белков сопровождается выделением аминокислоты аланина, которая стимулирует образование гликогена в печени путем активации А-клеток поджелудочной железы, синтезирующих глюкагон. Однако это влияние не является прямым, поскольку чувствительность клеток поджелудочной железы к аланину зависит от содержания кортизола.

Таким образом, клеточные процессы метаболизма обеспечивают гуморальную взаимосвязь более крупных структурных образований тканей, органов и систем органов.

Медленнее всего разрушаются белки в лизосомах, быстрее в цитоплазме и еще быстрее вне клеток (Mortimore G., 1982). затем в клетки. При пищеварении выделяется немного энергии (табл.2.5).

Естественным состоянием клеточной или неклеточной структуры является непрерывное разрушение ее фрагментов. Неклеточные структуры типа коллагеновых и эластиновых волокон, белковых комплексов, фиксированных на мембране или свободно перемещающихся в межклеточной, спинномозговой жидкости, крови восполняются за счет продукции новых, аналогичных структур соответствующими клетками.

Клеточные же структуры восстанавливаются за счет синтезированных с участием ядра и "запасенных" в цитоплазме компонентов. Способность клеток к восстановлению своих структур определяет продолжительность их жизни: чем выше такая способность, тем продолжительнее цикл клетки и наоборот.

Несмотря на это взрослый человек теряет ежедневно около 1-2% от общего числа (около $6 \cdot 10^{23}$) своих клеток. Это преимущественно клетки крови, нейроны, миоциты и эпителиоциты (включая железистые).

Нервные и мышечные клетки не восстанавливаются. Полное разрушение одних клеток и восполнение их за счет новых, невозможная гибель других и частичное разрушение и восстановление третьих являются признаками структурного метаболизма клеток.

Табл.2.9. Вид замещения дефекта в разных клетках

Виды клеток	Замещение
нейрон	нет
миоцит	частично: соединит. ткань
эритроцит	полное
гепатоцит	полное (18 мес.)
эпителиоцит	полное
гландулоцит	полное

Различают ряд понятий структурного обмена клеток здорового человека (табл. 2.9, 2.10). **Репарация** - это восстановление субклеточных молекулярных повреждений (с участием ДНК, РНК и др.). **Регенерация** - восстановление разрушающихся надклеточных структур. **Пролиферация** - новообразование клеток. **Гипертрофия** - увеличение массы органа. **Гиперплазия** - увеличение массы органа или ткани за счет увеличения размеров (массы) клеток (без увеличения количества клеток). **Атрофия** - снижение массы ткани вследствие уменьшения количества клеток. Примерами физиологической атрофии является инволюция вилочковой, щитовидной, половых желез с возрастом.

Известны некоторые факторы, усиливающие репарацию клеток человека. Так, репарация клеток человека возрастает под влиянием ферментов:

а) *a*, *b* и *g* ДНК-полимераз: непосредственно в репарации участвует *a*-полимераза, *b*-полимераза обеспечивает репаративный синтез в т.ч. рекомбинацию, а *g*-полимераза осуществляет репликацию и репарацию митохондриальной ДНК.

б) полинуклеотидлигазы. Коррондонуклеаза осуществляет "надрезание" вблизи поврежденного основания.

Все процессы восстановления клеточных и неклеточных структур объединяются термином обновление. У взрослого человека быстро обновляются роговица глаза, эпителий языка, слизистой рта, глотки.

Все адаптивные изменения структур организма- увеличение массы половых органов, молочных желез, надпочечников и других эндокринных желез во время беременности, увеличение массы работающего сердца при физической нагрузке и др.- осуществляются за счет возобновления и усиления деления клеток организма.

Табл.2.10. Виды регенерации клеток (Саркисов Д.С.и др.,1975г.)

*- митохондрии миокардиоцитов восстанавливаются после физической нагрузки через 2-3 суток.

Клеточная	Клеточная и внутриклеточ.	Внутриклеточная	
		Преимущественно	Исключительно
Кости	Печень	Миокард*	Ганглиозные клетки ЦНС
Эпидермис	Почки		
Слизистая оболочка жел.-киш.тракта	Легкие		
Слизистая оболочка дыхательных путей	Скелетные мышцы Гладкие мышцы		
Слизистая оболочка мочеполов. системы	Вегетативная нервная сист. Поджелудочная железа		
Эндотелий	Эндокринная система		
Мезотелий			
Рыхлая соединит. ткань			
Кроветворн. сист.			

Однако регенерация не бесконечна. Она осуществляется за счет "запаса" малодифференцированных мезенхимальных клеток.

Наиболее интенсивным процессом регенерации у человека является кроветворение (гематопоз).

Достаточно подробно изучен процесс обновления нефиксированных клеток крови. По содержанию в клетках крови митохондрий и рибосом

судят о наличии и интенсивности аэробного обмена. Так, содержание митохондрий и рибосом достаточно велико в ретикулоцитах. Зрелые эритроциты не содержат не только ядра, но и указанных органелл и осуществляют гликолиз и прямое окисление веществ за счет наличия в них почти 140 ферментов (кроме ферментов мембранного метаболизма и транспорта).

Структурный метаболизм эндотелиальных клеток кровеносных сосудов обеспечивает так называемую силиконовость (отсутствие способности склеивать форменные элементы крови). Это осуществляется за счет синтеза этими клетками простаглицлина (метаболита арахидоновой кислоты) с довольно высокой скоростью возобновления (1/2 период жизни около 3 мин.) и 13-гидрокси-9,11-окстадекадиеновой кислоты (внутриклеточный фактор).

Растущие и митотически неактивные миоциты скелетных мышц человека синтезируют миофибрилярные сократительные белки. Во время гибели этих миоцитов начинают синтезироваться белки с молекулярной массой 20-40, 50-70 кДальтон.

Таким образом, появляется возможность проследить по изменению химического состава крови и экскретов человека интенсивность, а иногда даже характер структурных нарушений у человека. Так, в результате разрушения коллагена увеличивается содержание в крови пролина, вследствие разрушения скелетных мышц или мышцы сердца содержание в крови креатинина, клеток кости - содержание Ca^{2+} и P^{3+} .

§4. Органный метаболизм - суммарный метаболизм разных асинхронно развивающихся и функционирующих клеток и тканей органа

Метаболизм каждого органа отличается видом захватываемых и выделяемых веществ или клеток, а также суммарной величиной потребляемой энергии. Качественные особенности метаболизма органа проявляются в биохимических показателях крови, величине поглощения и накопления введенных в кровь веществ (радиоактивных с коротким периодом полураспада, рентгеноконтрастных и др.), спектрах поглощения электромагнитных колебаний, создаваемых атомами тех или иных веществ (парамагнитный резонанс в комбинации с томографией), поступающих в орган или ткань и др.

Суммарную величину потребляемой органом энергии отражает органный кровоток, температура и количество поглощаемого за единицу времени кислорода.

Каждая ткань и орган образованы особыми наборами клеток. Это определяет специфику метаболизма органа и ткани. Избирательное накопление веществ и элементов в органах называют **органоотропностью**.

В повышенных количествах в эритроцитах костного мозга накапливается Fe^{3+} , в остеоцитах - Ca^{2+} и P^{3+} , в щитовидной железе I- и т.д.

В органах суммарные преобразования веществ оцениваются по интенсивности кровотока, температуре органа, радиоактивному излучению введенных в кровь изотопов, др. (табл.2.11).

Табл.2.11. Доля (%) различных органов в суммарной величине основного метаболизма человека (Kipney J.M. et al., 1963)

органы	печень	мышцы	мозг	сердце	почки	др.органы
%	26	26	18	9	7	14

Явление электронного парамагнитного резонанса (Завойский Е.К., 1944) - резонансного поглощения электромагнитных волн веществами с некомпенсированным магнитным моментом (свободные радикалы, ионы Fe, Cu, Mn, Co, Ni, N и др., входящие обычно в состав ферментов металлопротеидов) - используется для неинвазивной количественной оценки содержания и поступления (образования) веществ в орган. Метод получил название **ядерно-магнитно-резонансной интроскопии (ЯМР-томографии, или электронно-парамагнитно-резонансной радиоспектрометрии - ЭПР-исследования)**. С помощью радиоспектрометра (электромагнита, источника радиочастотного излучения, подающего излучение к объекту волновода, резонатора и регистратора сигнала) было обнаружено повышение свободнорадикального окисления при усилении метаболизма гепатоцитов, злокачественном перерождении клеток, снижение содержания АТФ и КФ миокарда после физической нагрузки и др.

Метаболизм отличается способностью использовать любое вещество для восполнения запасов макроэргических соединений. Основными расщепляющимися веществами в миокарде являются углеводы и жиры. Глюкоза, содержание которой в плазме крови значительно выше, чем остальных углеводов, является основным потребляемым сердцем углеводом. Использование сердцем гликогена, лактата и пирувата в обычных условиях ограничена. Причем гликоген в миокарде не является резервом углеводов: при физической работе содержание гликогена в миокарде повышается, после ее окончания восстанавливается до исходного уровня. Физическая работа и гипоксия сопровождаются резким возрастанием расщепления образующейся при этом молочной кислоты.

Вторым по величине источником энергии миокарда являются липиды. Особенно возрастает использование жиров миокардом при физической нагрузке, после еды и даже непродолжительного голодания (например, в течение ночи). Окисление жиров подавляет поглощение миокардом глюкозы. Вместе с тем, расщепление жиров

подавляется повышенным выделением лактата (при физической работе).

Жиры плазмы крови стимулируют расщепление липидов сердечной мышцы. Катехоламины, активируя липазы сердца через α -АМФ, усиливают расщепление липидов миокарда. Холинэргические медиаторы увеличивают содержание в миокарде триглицеридов.

Аминокислоты метаболируются миокардом при голодании (ночном).

Метаболизм печени организован так, чтобы, с одной стороны, поставлять вещества другим органам или превращать их в относительно безвредные, пригодные для транспорта кровью и выведения, а, с другой, использовать для поддержания жизнедеятельности своих клеток. При этом печень поставляет другим органам и тканям не только вещества, но и клетки. Обе стороны метаболизма клеток печени тесно связаны.

Кроме того, метаболизм печени отличается от других органов гораздо более богатым выбором питательных веществ, приносимых кровью от кишечника: повышенным сравнительно с артериальной кровью содержанием глюкозы, более разнообразным набором пептидов, аминокислот и липидов (триглицеридов), жирных кислот, витаминов, солей и микроэлементов. Однако в этот набор приносимых от кишечника веществ входят и токсические для других органов и тканей субстраты. Поэтому поддержание жизнедеятельности клеток печени обходится дорого.

Поступление веществ в печень происходит через громадную поверхность мембран клеток печени, контактирующих непосредственно с кровью: капилляры кровеносных сосудов печени представляют собой перфорированные синусоиды. Между ретикулоэндотелиальными клетками стенки капилляра и гепатоцитами есть некоторое пространство (Диссе), заполненное плазмой крови. Благодаря шероховатой (ворсинчатой) поверхности гепатоцитов резко увеличивается возможность гепатоцита захватывать вещества крови. Однако количество рецепторов, связывающих компоненты плазмы крови (например, инсулин), не так сильно, как в других клетках, превышает количество связываемого вещества: у большинства клеток лишь 2-5% инсулиновых рецепторов мембран участвуют в связывании инсулина.

Метаболизм щитовидной железы очень высок: кровоток составляет 5 мл/мин./г (в почке 3 мл/мин./г) и может возрастать до 1000 мл/мин./г. Капилляры имеют крупные (400-600 А в диаметре) поры, облегчающие контакт плазмы крови с секреторными клетками железы.

Основную массу клеток щитовидной железы составляют тироциты (А-клетки), образующие тиреоидные гормоны. С 14-16 лет появляются и в 50-60 лет резко умножаются В-клетки с большим количеством митохондрий, вырабатывающие биогенные амины (норадреналин, адреналин, дофамин, серотонин, др.). С-клетки (К-клетки) щитовидной железы не захватывают иод, поскольку синтезируют не иодсодержащий гормон кальцитонин.

В обращенную к капилляру мембрану тироцита железы встроены "насосы" в виде I-/K/Na-АТФазы. Структура этого насоса захватывает около 90% I- плазмы крови и создает в А-клетке в 25 раз более высокую по сравнению с плазмой концентрацию I-. Под влиянием тиреотропного гормона она может повышаться до 250 раз. Перхлорат, пертехнат, перренат, перборат иода плазмы подавляют захват и перенос иода в железу. Тиоцианат ион плазмы (его в 50-100 раз больше, чем иодидов) полностью блокирует накопление I- в щитовидной железе. Однако роль его в синтезе гормона щитовидной железы не ясна.

Попавший в гландулоцит иодид окисляется пероксидазами.

В эндоплазматическом ретикулуме синтезируется белок тиреоглобулин, связывающий тирозиновыми компонентами окисленный I-. Образуется моноиодтирозин и диодтирозин, а затем и три- и тетраиод-тирозины. Гормоны щитовидной железы накапливаются в виде коллоида во внеклеточных пространствах щитовидной железы.

Выделение в кровь, т.е. секреция гормона щитовидной железой поддерживается тиреотропным гормоном, который активизирует цАМФ гландулоцитов щитовидной железы. Под влиянием цАМФ капли коллоида, содержащие гормон щитовидной железы, захватываются мембраной клетки и гидролизуются ферментами лизосом до аминокислот и углеводов. T₃ и T₄ выбрасываются в кровь, а от моно- и диодтирозина отщепляется I-. Тирозин и иод используются для синтеза T₃ и T₄.

Метаболизм соединительной ткани (подкожная клетчатка, дерма, фасции, сухожилия, связки, хрящ, клапаны сердца, дентин, роговица, склера, оболочки сосудов, т.д.), составляющей около 50% массы тела, сравнительно низок.

Клетки соединительной ткани - фибробласты, макрофаги, лаброциты (тучные клетки) - представляют собой генерации слабодифференцированных клеток, появившихся на внутриутробной стадии развития (гастрюла), и клеток крови, проникающих через капилляры. Высокая метаболическая (ката- и анаболическая) активность фибробластов завершается синтезом углеводнобелковых молекул - склеропротеинов, гликозаминогликанов и гликопротеидов. Из этих молекул и микроэлементов (Cu, Fe, Zn, Au, др.) в межклеточном веществе образуются волокна: коллагеновые и ретикулярные содержат оксипролин и цистеин, эластиновые - глицин, аланин, пролин, валин.

Коллагеновые, эластиновые и ретикулярные волокна с течением времени расщепляются ферментами (коллагеназа, эластаза, др.) межклеточного вещества и выводятся. Попадающие или образующиеся в межклеточном веществе антигены, а также гипоксия ускоряют распад волокон.

Митотическая активность фибробластов усиливается при повреждении, способствуя рубцеванию. У людей среднего и особенно

пожилого возраста фибробласты превращаются в фиброциты-малоактивные (малое содержание эндоплазматического ретикулаума, комплексов Гольджи, др.) и неделящиеся клетки соединительной ткани.

Макрофаги продуцируют иммуноглобулины, а также вещества, определяющие положение и связь клеток (фибронектин, гиалуронидаза, др.).

Практическую важность представляет метаболизм соединительной ткани зубов. Эмаль, на 97 % состоящая из минеральных солей- $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, CaCO_3 , CaF , MgCO_2 , Na_2CO_3 и др., дентин с меньшим содержанием минеральных солей (72 %) и прочие компоненты зуба непрерывно, хотя и достаточно медленно обновляются. Эмаль и дентин захватывают Ca и др. ионы из плазмы крови и слюны и связывают его с фосфосерином органического вещества зуба. Глюкоза, аминокислоты, липиды, витамины, микроэлементы проникают в эмаль и дентин из этих же источников. Защелачивание слюны затрудняет, а закисление ее усиливает проникновение указанных веществ в эмаль и дентин.

На поверхности зуба из микроорганизмов, слущенного эпителия и сахаров образуется и быстро (спустя 40 час.) уплотняется зубной налет, образуя зубной камень.

Метаболизм хряща относительно невысок. У взрослого человека хрящевая ткань составляет 2% от массы тела. Хрящ, состоящий на 19% из клеток-прохондробластов, хондробластов, хондроцитов, на 15% из коллагена, на несколько процентов из эластина, неколлагеновых белков, гликопротеидов и протеогликанов, а также на 70% из воды, образует суставные поверхности костей скелета и остов некоторых органов (сердца, уха, носа, гортани, трахеи, бронхов). Коллагеновые и эластиновые волокна хряща синтезированы малодифференцированными клетками прохондробластами и хондробластами на ранних стадиях внутриутробного гистогенеза.

У взрослого человека хрящ обновляется за счет деления этих клеток в надхрящнице, продуцирующих в свою очередь волокна и компоненты основного вещества хряща. Вода, соли, антигены и др. компоненты межклеточной жидкости попадают в хрящ и связываются с его структурами. Кровоток и лимфоток окружающей хрящ рыхлой соединительной ткани, а также поступление в окружающую хрящ межклеточную жидкость биологически активных веществ определяют интенсивность и характер метаболизма хрящевой ткани.

Метаболизм мозга достаточно высок: кровоток головного мозга составляет 750 мл/мин./100 г ткани, т.е. через орган массой в 2% от общего веса тела протекает 15% общего объема крови. Другой особенностью метаболизма мозга является высокий уровень аэробного обмена: мозг потребляет 20% от поступающего в организм человека кислорода. Наконец, поступление в мозг и удаление веществ в кровь зависят от свойств эндотелиоцитов кровеносных капилляров мозга.

Так, катехоламины крови расщепляются ферментами (моноаминоксидазы, ДОФА-декарбоксилазы, др.) эндотелиоцитов капилляров и не проходят в ликвор, также как и сахара- маннитол, сахароза, др. Серое вещество мозга, содержащее в основном нейроны, потребляет почти в 10 раз больше кислорода, чем белое.

Регуляция мозгового кровотока осуществляется местными механизмами: повышение активности нейронов вызывает закисление ликвора и расширение артериол соответствующей области мозга.

§5. Валовый метаболизм - суммарный метаболизм тела

Суммарный метаболизм всего тела определяется по количеству потребляемой или расходуемой (выделяемой) энергии. Поскольку для расчетов используется тепловая энергия, то способы определения валового метаболизма получили название калориметрии. Вариантами расчета валового метаболизма являются прямая и непрямая (в том числе полная и неполная газовая), а также пищевая калориметрия. С помощью этих видов калориметрии были установлены зависимости величины расхода энергии при различных антропометрических показателях человека (масса тела, рост, возраст, пол, привычки, др.) и видах деятельности - спокойное бодрствование, сон, различные виды бытовой и трудовой деятельности. Выделены основной, минимальный и рабочий виды валового метаболизма.

Суммарная величина метаболизма всего тела (валовый метаболизм) используется в медицинской практике достаточно редко. Все большее распространение получают исследования отдельных видов метаболизма.

Превращения веществ сопровождаются выделением тепла. Тепло как наименее ценный вид энергии не используется клетками тела в качестве источника энергии.

Количество выделяющейся при жизнедеятельности энергии измеряется разницей энергии в исходных (пища) и выделяемых (шлаки) продуктах и не зависит от путей ее превращения. Это является основанием для измерения интенсивности метаболизма по количеству выделяемой тепловой энергии или той же энергии, заключенной в пище.

Различные способы измерения метаболизма по выделяющейся тепловой энергии получили название **калориметрии** (лат. calor - тепло). Это либо измерение количества выделяющейся человеком тепловой энергии (**прямая калориметрия**), либо количества тепла, образующегося при сжигании пищи в толстостенном металлическом сосуде ("бомбе"), т.е. пищевая калориметрия.

Прямая калориметрия применяется для точного определения валового (суммарного для организма) метаболизма при разных видах деятельности и составления нормативных данных (таблицы, калибровка приборов, др.).

Непрямая калориметрия - определение валового метаболизма человека по косвенным показателям - газам вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, выделяемой воде, гемодинамическим (артериальное давление, деятельность сердца) и др.

В основе газовой **непрямой калориметрии** лежит определение интенсивности окислительно-восстановительных реакций человека по количеству поглощаемого O_2 и выделяющегося CO_2 . Метаболизм каждого вида пищи - углеводов, жиров и белков - сопровождается определенным соотношением поглощаемого O_2 и выделяющегося CO_2 - **дыхательным коэффициентом (ДК)**: углеводов = 1,0, жиров = 0,7, белков = 0,8. Выделение тепла при использовании 1л O_2 (**калорический эквивалент кислорода**) также зависит от вида пищи: теплопродукция расщепления углеводов с использованием 1л O_2 составляет 5,05 килокалорий (ккал.), расщепления жиров - 4,68 ккал., белков - 4,8 ккал.

Валовый метаболизм человека зависит от:

1. антропометрических показателей (рост, вес, возраст, величина поверхности тела),
2. пола,
3. наследственности (национальности, проживания нескольких поколений в одинаковых климатических и социальных условиях),
4. мышечной деятельности,
5. привычек (курение, уровень мышечной активности),
6. эмоционально-психической активности,
7. приема пищи,
8. беременности,
9. состояния здоровья.

Во время сна регистрируется **минимальный метаболизм**. При работе суммарный метаболизм максимален - **рабочий метаболизм**.

Рабочий метаболизм отражает характер - непривычная/привычная, простая/сложная, умственная/физическая, др. и интенсивность выполняемой деятельности (табл.2.12)

Табл.2.12. Рабочий обмен мужчины при разных видах деятельности (Consolatio et al., 1963)

вид активности	метаболизм, ккал/кг/мин.
сон	0,172
лежа	0,174
сидя	0,176
стоя	0,206
одевание	0,466
вождение машины	0,438

Основной метаболизм - величина валового метаболизма при спокойном бодрствовании лежащего человека. Для исключения влияния принятой пищи основной метаболизм измеряется через 12-16 час. после предыдущей еды. Основной метаболизм каждого человека составляет 33-46 ккал. на 1 кв.м поверхности тела за 1 час, т.е. 1350-1900 ккал. в сутки. Основной обмен человека мощнее солнца: температура тела может быть повышена на 1 градус за 1 час.

§6. Регуляция метаболизма - изменение скорости и направленности преобразований веществ и энергии

Метаболизм клеток, тканей, органов и всего организма в целом изменяется под влиянием нервных, гуморальных и генетических факторов. Каждый механизм обеспечивает адаптацию структуры к текущим условиям и позволяет организму выжить. Дальнейшие изменения метаболизма либо восстанавливают предшествующую активность структур, либо вызывают изменения строения (морфологическое закрепление произошедших изменений).

Метаболизм на любом уровне может изменяться сравнительно быстро и обратимо, либо медленно, но необратимо. Первые изменения метаболизма являются функциональными, последние - структурными.

Генетические факторы, запускаемые изменением среды, играют ведущую роль в регуляции метаболизма клеток.

Непосредственно на метаболизм клетки воздействуют только гормоны и биологически активные вещества.

Только рецепторные нейроны (гипоталамуса, др.), эпителиоциты кожи и слизистой оболочки меняют свой метаболизм под влиянием температурных, механических и химических факторов внешней среды.

Разрушение и обмен структур клеток усиливается или замедляется, т.е. регулируется под влиянием различных веществ. Например, инсулиноподобный фактор роста увеличивает скорость восстановления рецепторных компонентов липидов низкой плотности (ЛНП). Иначе говоря, фактор роста препятствует разрушению структур.

С другой стороны подавление синтеза холестерина или его недостаток тормозит деление клеток, препятствуя их разрушению.

Все стабилизаторы мембран - диметиламиноэтанол и меклофеноксат, также как ионол и пропилгаллат называют протекторами, т. е. веществами, препятствующими разрушению мембран клеток.

С другой стороны, мощными разрушителями мембран клеток и усилителями клеточного катаболизма являются свободные радикалы RO_2 - высокоактивные частицы, обладающие и парамагнитными свойствами. Свободные радикалы образуются в результате естественных (пища, температура, облучение и др.) и неферментативных (перекисных) процессов. Свободные радикалы образуются в результате

неферментативного катаболизма главным образом в митохондриях (приблизительно 60 %), микросомах (приблизительно 20%) и других органеллах. Особенно сильно стимулируют образование свободных радикалов определенные компоненты пищи - ксенобионтики (греч. *xenos* - чуждый).

Известно несколько факторов регуляции репаративных процессов. Так, голодание ускоряет деградацию белка, благодаря увеличению содержания гуанозинтетрафосфата в клетке, а избыток инсулина подавляет репарацию в противоположность глюкагону, стимулирующему ее.

Скорость обновления фосфолипидов увеличивается под влиянием лимфоцитов T_3 (митогенов), лимфоцитов (фитогемагглютинин). Обновление некоторых клеток осуществляется путем стимуляции некоторых мембранных рецепторов: М-холино- и альфа-адренорецепторов.

Накопление некоторых продуктов клеточного синтеза ускоряет образование соответствующих клеток. Так, АДФ, тромбин, коллаген стимулируют образование тромбоцитов, а глюкоза- продукцию инсулина В-клетками поджелудочной железы. Аналогичным образом повышение концентрации калия вызывает не только повышение возбудимости, но и рост нервных клеток.

Метаболизм разных клеток под влиянием гормонов и биологически активных веществ крови и межклеточной жидкости изменяется различно. Например, голодание стимулирует выделение гормона роста и глюкокортикоидов, вызывающих снижение потребления глюкозы тканями скелетных мышц и увеличение захвата ими жирных кислот. Однако, ткани мозга при голодании остаются невосприимчивыми к гормону роста и глюкокортикоидам.

Одним из способов регуляции метаболизма ткани и органа является синхронизация циклов различных клеток.

Органный метаболизм изменяется под влиянием дополнительной нагрузки на орган или изменении общего уровня активности - повышенная физическая активность или гиподинамия, психоэмоциональная (высокий уровень риска или ответственности, др.) активность, др. вызывает как кратковременные функциональные, так и долговременные структурные изменения. Например, при избыточном питании не только возрастает секреторная, двигательная и всасывательная функции желудочно-кишечного тракта, но и увеличиваются размеры кишечника.

Избирательность изменений органного метаболизма иллюстрируются следующим примером. Половые органы женщин нормально развиваются и функционируют только при адекватном питании. Стресс у женщин вызывает нарушение в первую очередь менструального цикла и половых функций.

Валовый метаболизм повышается на несколько десятков мин. после приема пищи. Это называют специфически - динамическим действием пищи. Возрастание валового метаболизма зависит от количества и состава принятой пищи. После обильной еды метаболизм повышается сильнее, чем после умеренной. Прием белковой пищи значительно (на 30-40%) стимулирует метаболизм, чем прием углеводной пищи - всего на 3-4%.

Описаны условнорефлекторные изменения валового метаболизма животных и человека. Так, у проводника вагона, в течение нескольких лет сопровождавшего поезд, курсировавший между Москвой и севернее расположенным Ленинградом, возрастал валовый метаболизм перед поездкой на север и снижался перед поездкой на юг.

Вопросы для контроля

- 1.1 Объясните различия понятий метаболизм и обмен веществ и энергии
- 1.2 Раскройте содержание понятий анаболизм, катаболизм, аэробный и анаэробный, валовый, органический и клеточный, энергетический и структурный метаболизм
- 1.3 Почему клеточный метаболизм составляет основу метаболизма человека?
- 1.4 Опишите отличия белкового метаболизма от метаболизма других веществ. Какие вещества могут образоваться в результате метаболизма протеинов?
- 1.5 Раскройте содержание понятий заменимые и незаменимые аминокислоты, аминокислотный пул, азотистое равновесие.
- 1.6 Опишите отличия липидного метаболизма от метаболизма других веществ. Каковы пути использования энергии и веществ, образующихся при метаболизме липидов?
- 1.7 Что такое растительные и животные жиры, холестерин, лейкотриены?
- 1.8 Как используется холестерин различными клетками человека? О чем свидетельствует показатель: холестериновый коэффициент атерогенности, константа обмена холестерина крови, константа обмена холестерина организма?
- 1.7 Опишите углеводный метаболизм. Какие вещества синтезируются с участием углеводов?
- 1.8 Что такое гликолиз, неогликогенез и гликогенолиз?
- 1.9 Какие вещества относят к витаминам? Опишите физиологическую роль витаминов А, В₁, В₁₂, С, D, Е, Н, К
- 1.10 Что такое гипо- и гипervитаминоз? Каковы причины последнего?
- 2.1 Каковы критерии классификации метаболизма человека?
- 2.2 Опишите этапы катаболизма веществ в клетках человека
- 2.3 Что такое промежуточный метаболизм?
- 2.4 Сколько вещества метаболируется за период его полужизни?

- 3.1 Какова роль мембран в клеточном метаболизме?
- 3.2 Что такое время обновления клеток? Приведите примеры
- 3.3 Объясните на примерах репарацию, регенерацию, пролиферацию, функциональную атрофию у здорового человека
- 3.4 Какие виды регенерации клеток Вы знаете?
- 4.1 Какую роль в особенности метаболизма органа играет органотропность?
- 4.2 Какими методами изучается метаболизм органа человека?
- 4.3 В чем состоит сущность определения метаболизма органа и ткани с помощью ядерно-магнитного резонанса?
- 4.4 Опишите особенности метаболизма миокарда
- 4.5 Как организован метаболизм печени?
- 4.6 В чем состоят особенности метаболизма щитовидной железы?
- 4.7 Каковы особенности метаболизма соединительной ткани?
- 4.8 Опишите метаболизм мозга
- 5.1 Каково значение оценки валового метаболизма человека?
- 5.2 Что такое калориметрия- прямая, непрямая, пищевая, газовая ?
- 5.3 Что такое дыхательный коэффициент, калорический эквивалент кислорода?
- 5.4 Дайте определение основного, минимального и рабочего метаболизма человека
- 5.5 Сколько энергии расходует за сутки студент?
- 6.1 Объясните сущность регуляции метаболизма на примере действия инсулиноподобного фактора
- 6.2 Какова роль свободных радикалов в регуляции метаболизма клетки?
- 6.3 Какую роль играют генетические факторы в регуляции метаболизма клетки?
- 6.4 Как отражается на метаболизме клеток недостаток холестерина?
- 6.5 Как меняется метаболизм человека при голодании?
- 6.6 Что такое специфически-динамическое действие пищи?

Глава 3. ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ

Содержание

- §1. **Температура** - показатель внутренней энергии и скорости метаболических реакций клетки
- §2. **Высокая постоянная температура** необходима для быстрых физиологических процессов
- §3. **Температура внутренних органов человека** выше и постояннее, чем температура поверхности тела
- §4. **Температура тела человека** поддерживается путем локальной и центральной саморегуляции
- §5. **Температурная адаптация человека** - это сохранение необходимого метаболизма тканей при длительных температурных воздействиях

§1. Температура - показатель внутренней энергии и скорости метаболических реакций клеток

Температура отражает активность хаотического движения молекул. Метаболические упорядоченные реакции сопровождаются как выделением (экзергонические катаболические), так и поглощением (эндергонические анаболические) тепла. Возбуждение, сокращение, секреция, деление клетки сопровождаются повышением температуры. Ткани с высоким метаболизмом имеют повышенную температуру. Небольшое нагревание повышает метаболизм. Большее нагревание нарушает сопряженность метаболических реакций и блокирует жизне-деятельность. Еще более сильное нагревание разрушает молекулы, в первую очередь такие сложные как белки. Охлаждение снижает метаболизм клетки и потребность ее в питательных веществах и кислороде. Замораживание вызывает образование льда и разрушение клеточных структур.

Теплота отражает хаотическое движение молекул, т.е. внутреннюю энергию вещества. **Температура** (лат. *temperatura* - соразмерность) - показатель подвижности молекул, их способности реагировать с другими. Передача тепла - это воздействие высокоактивных молекул на низкоактивные.

Зависимость скорости течения химической реакции от температуры установил S. Arrhenius (1889): $k = C e^{-dE/RT}$, где k - скорость реакции, C - постоянная, e - основание логарифма (2.718), dE - энергия активации реакции, R - газовая постоянная, T - абсолютная температура.

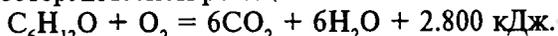
Примерную зависимость скорости ферментативной реакции от температуры отражает температурный коэффициент Q_{10} :

Q_{10} = скорость реакции при $(x + 10)C^{\circ}$ / скорость реакции при $x C^{\circ}$.
 Q_{10} при температурах 0-400C^o колеблется около 2. Это значит, что скорость реакции возрастает вдвое при повышении температуры на 10^oC^o.

Это равенство применимо, например, для оценки зависимости скорости сокращения некоторых гладких мышц и дыхательных движений от окружающей температуры.

Внутренняя энергия веществ изменяется при химическом преобразовании: расщепление веществ сопровождается выделением тепла (**экзотермическая реакция**), синтез- поглощением тепла (**эндотермическая реакция**).

Метаболизм есть взаимосвязь упорядоченных реакций расщепления и синтеза. Экзотермической реакцией является окисление глюкозы:



Образующаяся при экзотермической реакции в клетке энергия частично выделяется в виде тепла, частично передается другим веществам. Поэтому в живой клетке экзотермические реакции являются **экзергоническими** (греч. exo-снаружи, ergon- работа). Такие не требующие дополнительной энергии метаболические реакции являются базисными: их энергия используется для осуществления реакций синтеза и регуляции всей последовательности зависящих от них реакций метаболизма. Экзергонические реакции как большинство метаболических реакций регулируются ферментами.

Эндотермическая реакция образования лейцин-глицина в живой клетке является **эндергонической**:



Эта реакция не может протекать без поступления энергии.

Экз- и эндергические метаболические реакции сопрягаются, становятся взаимозависимыми, образуя простые, разветвленные и циклические последовательности метаболических реакций.

Зависимость скорости метаболических ферментативных реакций от температуры различна для разных реакций: одни реакции (например фотохимические сетчатки) не зависят от температуры, другие реакции при изменении температуры меняются мало.

Чем больше экзотермически расщепляющихся веществ и экзергических реакций в живой клетке, тем выше метаболизм. Температура клеток с высоким метаболизмом также выше, чем клеток с низким.

Нагревание ведет к повышению внутренней энергии вещества и возрастанию его способности взаимодействовать с другими. Сильное нагревание живой клетки нарушает сопряжение метаболических реакций. Еще большее нагревание приводит к разрушению веществ, в первую очередь таких сложных как белки.

Небольшое охлаждение **живой клетки** понижает ее метаболизм. При этом снижается потребность в питательных веществах и кислороде.

Эту зависимость метаболизма от температуры используют при проведении хирургических операций на сердце и др. органах.

Глубокое охлаждение, близкое к замораживанию некоторых клеток (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, сперматозоиды, яйцеклетки, др.), тканей (слюнной и поджелудочной желез, др.) и органов (почка, сердце, др.) используется для хранения их, поскольку низкая температура блокирует метаболические реакции.

При замораживании вода увеличивается в объеме и разрушает клеточные структуры.

§2. Высокая постоянная температура необходима для быстрых физиологических процессов

Высокий метаболизм жизненноважных тканей и клеток человеческого тела происходит при предельно высокой температуре для живых структур. В организме человека тепловая энергия метаболических реакций используется для повышения скорости физиологических процессов. Высокая температура жизненноважных тканей и клеток человека намного превышает температуру окружающей среды. Высокий метаболизм большой массы тканей поддерживается достаточной изменяющейся теплоотдачей и теплоизоляцией.

Тепло от жизненноважных тканей и клеток к поверхности тела отводится с кровью, имеющей высокую теплоемкость. Более половины (53%) тепла поверхности тела излучается (инфракрасный диапазон), четверть удаляется путем конвекции воздуха и теплопроводения и почти столько же отводится при испарении влаги (пота и межклеточной жидкости).

В организме человека тепловая энергия метаболизма используется для повышения скорости физиологических процессов. Поэтому человека относят к **эндотермным** организмам, в отличие от **экзотермных** - амфибий и др., получающих тепловую энергию извне.

Жизненноважные органы, ткани и клетки имеют предельно высокую температуру. Таковы нейроны гипоталамуса и гипофиза, атипичные миокардиоциты (водитель ритма сердца), glanduloциты щитовидной, поджелудочной и других желез, ткань печени, сетчатки глаза, миоциты скелетных мышц новорожденных и др.

Температура жизненноважных структур столь высока - более $37^{\circ}\text{C}^{\circ}$, что повышение ее всего на несколько градусов ведет к разрушению их и гибели всего организма.

Температура тела $42^{\circ}\text{C}^{\circ}$ является предельной для жизни человека. Однако в течение короткого времени человек может выдержать температуру тела $43^{\circ}\text{C}^{\circ}$.

Здорового человека от **перегревания** предохраняет достаточное отведение тепла (**теплоотдача**). Тело человека отдает тепло вовне

путем теплоизлучения (53 %), конвекции воздуха, проведения тепла (25%) и испарения влаги (22 %). Указанные величины определены для условий температурного комфорта (20°C , влажность 40-60 %), когда тело человека отдает 103 ккал/час. тепла.

Общая теплоотдача зависит от поверхности и массы тела, толщины подкожной клетчатки и цвета (светлый/темный) кожи. В н у т р и тела отведение тепла от тканей и клеток с высоким метаболизмом происходит путем проведения избытка тепла в кровь, имеющую высокую теплоемкость. Изменение кровотока (повышение венозного оттока, соотношения кровотока в артериях и венах - спутниках, др.) способно быстро удалить излишки образующегося тепла.

§3. Температура внутренних органов человека выше и постояннее, чем температура поверхности тела

Температура разных частей тела, зон и точек различна. Высокая температура печени, почек, головного и спинного мозга отличается постоянством. Эту внутреннюю часть тела назвали температурной сердцевиной. Более низкой температурой отличаются конечности и поверхность тела - температурная оболочка. Индивидуальное распределение температуры сердцевины и оболочки тела представляет собой температурную карту тела.

Метаболизм сопровождается теплопродукцией. Причем чем интенсивнее метаболизм, тем выше температура. Однако температура отражает не только уровень метаболизма, но и величину теплоотдачи.

Теплопродукция и теплоотдача тканей поверхности тела и его сердцевины различны. Внутренние органы, имеющие более высокую и постоянную температуру, названы температурной сердцевиной (ядром). Температура головного и спинного мозга превышает 37°C , а изменения ее всего на $0,01^{\circ}\text{C}$ вызывают терморегуляторные реакции (Lamb J. et al., 1982). Наиболее высока температура печени - около 38°C . Разница температур соседних внутренних органов составляет десятые доли градуса Цельсия.

Доля теплопродукции каждого органа в теплопродукции различна: наиболее мощными продуцентами тепла в теле являются массивные органы - печень, желудок, поджелудочная железа

Температура поверхностных тканей - кожи, подкожной клетчатки, мышц, образующих температурную оболочку тела - ниже и более изменчива. Масса температурной оболочки и сердцевины тела примерно одинаковы. Теплосодержание сердцевины тела почти на 10% (3°C) выше теплосодержания оболочки. Температура как различных точек оболочки, так и разных органов и их частей не одинакова (табл. 1).

Распределение температуры в разных точках тела индивидуально. В т. наз. биологически активных точках поверхности тела обнаружено

незначительное превышение температуры по отношению к окружающей зоне. У мужчин низкая температура яичек объясняется необходимостью снижения метаболизма и частоты мейозов гамет и осуществляется благодаря расположению яичек вне пределов сердцевинны тела.

Такая температурная карта (температурная схема тела) отражает индивидуальные особенности метаболизма и теплоотдачи тканей тела. Принятые в каждой стране стандартные зоны измерения температуры - оральная (сублингвальная), ректальная и подмышечная - менее точно отражают теплопродукцию и теплоотдачу в теле, чем измерение инфракрасного излучения (с помощью тепловизора) поверхности или сердцевинны тела.

Табл. 1. Температура C° разных точек кожи человека при 25° и 30° C° окружающей температуры (Сыромятникова И.Н., 1980)

Зона	температура кожи при	
	$25^{\circ}C^{\circ}$	$30^{\circ}C^{\circ}$
лоб	34,6	35,5
плечо	33,6	34,6
ладонь	33,5	35,0
указ.палец	32,5	35,0
грудь	34,5	35,0
бедро	32,2	34,1
больш.палец ноги	25,3	35,5

§4. Температура тела человека поддерживается путем саморегуляции

Температура ткани - условие и показатель интенсивности ее метаболизма. У взрослого человека локальная саморегуляция температуры поддерживает уровень метаболизма определенной ткани, достаточный для ее жизнедеятельности. При отклонении температуры группы клеток за пределы температурного диапазона их метаболических реакций, метаболизм этих структур меняется и создает обратные влияния (связь), восстанавливающие нарушенный метаболизм и температуру этой ткани.

Температурная саморегуляция всего тела поддерживает необходимое для жизнедеятельности соотношение температур и интенсивностей метаболизма разных тканей тела. Эта центральная саморегуляция включается при отклонении температуры и метаболизма за пределы минимального метаболизма любых, в особенности жизненноважных тканей и органов. Метаболизм и температура жизненноважных органов поддерживается на более высоком уровне и более строго сравнительно

с другими: мозг, сердце, печень, почки сохраняют высокий метаболизм и температуру даже при прекращении кровотока и подавлении метаболизма в конечностях и коже. Саморегуляция температуры всего тела создает оптимальное распределение метаболизма в разных тканях тела.

Совершенные организмы характеризуются высокой приспособляемостью к среде, в том числе колебаниям температуры. Для выполнения быстрых физиологических реакций в любой момент времени высокая температура должна сохраняться постоянно. Животных с высокой температурой тела называли теплокровными. Поскольку температура их ядра почти не менялась их назвали гомойотермными по контрасту с пойкилотермными, температура тела которых зависела от температуры среды.

Температура тела колеблется вследствие изменения теплопродукции и теплоотдачи. Колебания температуры разных точек тела есть результат терморегуляции, создающей оптимальное распределение метаболизма в различных органах и тканях тела в каждый момент. Пределы понижения и повышения температуры, вызывающие регуляторные реакции, называются диапазоном терморегуляции. За пределами этого диапазона начинаются патологические реакции - переохлаждение, обморожение, перегревание, тепловой удар, ожог.

Региональная терморегуляция направлена на сохранение минимального для жизнедеятельности данной ткани метаболизма. В некоторых органах метаболизм практически не меняется даже при полном прекращении притока крови, т.е. минимальной теплоотдаче.

Высокий метаболизм и температура головного мозга невозможны без высокой теплоотдачи с поверхности головы (симптом "холодного лба") и быстродействующих механизмов терморегуляции. На коже головы имеется большое количество высокочувствительных терморцепторов. Поэтому даже при небольшом понижении температуры головы влияния на терморегуляцию сильнее, чем при аналогичных воздействиях на другие части тела. Столь же эффективно работает терморегуляция головы при тепловых воздействиях. Так, прием горячей пищи резко усиливает теплоотдачу ("охлаждающий эффект горячего чая") за счет повышения венозного оттока, охлаждения артериальной крови и потоотделения.

Температура конечностей, особенно ног, намного ниже и вариабельнее, чем температура головы.

Для защиты от перегревания при увеличении температуры окружающей среды включаются механизмы изменения физической теплоотдачи путем возрастания потоотделения (усиления секреции малых потовых желез при активации симпатической нервной системы) и увеличения кожной перспирации благодаря увеличению кровотока в сосудах кожи. Испарение 1 л пота с поверхности кожи человека массой 75 кг понижает температуру на 10°C⁰ (Куно).

Для защиты от охлаждения снижения физической теплоотдачи недостаточно: максимальное сужение сосудов кожи увеличивает теплоизоляцию всего на 0,5-0,6 Clo (Clo-единица теплоизоляции, англ. cloth-одежда. 1 Clo= 0,18 градуса/ккал./кв.м/час). Основным способом предотвращения переохлаждения тела является увеличение теплопродукции. Это осуществляется путем усиления мышечной активности (соответствующее поведение, мышечная дрожь у взрослых или недрожательный термогенез у детей) или метаболизма внутренних органов, в особенности печени.

Если человек в течение некоторого времени занимается определенной деятельностью в неизменных условиях среды, то между величиной теплопродукции и теплоотдачи устанавливается динамическое равновесие. Субъективно это состояние оценивается как температурный комфорт.

Для легко одетого (рубашка, трусы, длинные хлопковые брюки) сидящего в комнате человека температурой комфорта является $25 - 26^{\circ}\text{C}^{\circ}$ при влажности воздуха 50%, а для обнаженного - $28^{\circ}\text{C}^{\circ}$. Сидящий в воде человек не испытывает дискомфорта, если ее температура составляет $35 - 36^{\circ}\text{C}^{\circ}$. Правда, для полных температура воды должна быть понижена до $31^{\circ}\text{C}^{\circ}$, а для худых температура воды повышена до $36^{\circ}\text{C}^{\circ}$.

Температурный комфорт - субъективное ощущение отсутствия холода и тепла. Поскольку оптимальный показатель гомеостаза соответствует минимальной афферентации (Анохин П.К.), то можно полагать, что и ощущение температурного комфорта возникает вследствие снижения импульсации от терморцепторов оболочки и сердцевины тела, поступающей в ЦНС.

Ощущение температурного комфорта аналогично биологической мотивации, имеющей определенные нейрофизиологические механизмы (Судаков К.В.). Ключевую роль в формировании температурного комфорта играют передние и задние ядра гипоталамуса. Механическое ("тепловой укол" Cl. Bernard), термическое (нагревание или охлаждение - Strom G., 1950, Andersson et al., 1963), химическое (введение простагландинов, холиномиметиков, серотонина, норадреналина, др.) раздражение гипоталамуса у животных вызывает пилорефлексию, перераспределению кровотока между температурной оболочкой и сердцевиной, одышку и др.

Предполагается существование определенного баланса между моноаминергическими (дофамин, норадреналин, адреналин реагирующими) передними ядрами гипоталамуса, активирующими симпатическую нервную систему и холинергическими задними ядрами, повышающими тонус парасимпатической нервной системы при нормальной температуре тела (Myers). Отделение промежуточного от среднего превращает гомойотермное животное в пойкилотермное (Martin).

Гипоталамус выполняет роль центра, интегрирующего сигнализацию от различных тканей тела и поддерживающего оптимальное распределение метаболизма в них.

Значение сигнализации от различных органов для формирования ощущения температурного комфорта в теле неоднозначен: сигнализация от густой сети терморепцепторов жизненноважных внутренних органов, а также поверхности головы, рук, шеи, груди, особенно у женщин являются более существенными для терморегуляции, чем импульсация от небольшого числа терморепцепторов других органов и частей тела.

Репцепторы, воспринимающие изменения температуры, имеют спонтанную активность (3,7-10 имп./с), реагируют на давление и боль. В коже человека преобладают репцепторы, реагирующие на охлаждение: отношение "холодовых" точек к "тепловым" примерно равно 10/1. Предполагают, что изменения температуры на $0,01^{\circ}\text{C}^{\circ}$ вызывают изменения свойств липопротеидов репцепторных мембран и генерацию потенциалов действия (Гурин В.Н.). Температура оболочки оценивается также по импульсации от механорецепторов стенки сосудов (Минут-Сорохтина О.П.).

Системная терморегуляция включается как при изменении теплопродукции вследствие приема пищи или голодания, физической работы или покоя, психоэмоционального напряжения или успокоения, так и при изменении теплоотдачи под влиянием внешних условий температуры, влажности, движения воздуха, др.

Системная терморегуляция запускается достаточно значительной сигнализацией: от быстро либо сильно охлажденных или нагретых участков тела, а также перераспределения температур различных областей тела.

Небольшие изменения температуры и метаболизма поверхности тела или внутреннего органа сопровождаются изменениями температуры соответствующих проекционных зон. Так, наполнение горячей водой ($45^{\circ}\text{C}^{\circ}$) введенного в желудок человека баллона вызывает параллельное повышение инфракрасного излучения эпигастральной области кожи и кровенаполнения слизистой желудка (Медведев А.С.).

§5. Температурная адаптация человека - это сохранение необходимого метаболизма тканей при длительных температурных воздействиях

В случае длительного охлаждения или нагревания быстрые эффекторные механизмы терморегуляции (изменение кровотока, перспирации, потоотделения и поверхности теплоотдачи) дополняются более медленными гуморальными (иммунными).

Продолжительное или многократное температурное воздействие на человека, выводящее организм за пределы температурного комфорта, сопровождается помимо терморегуляторных сдвигов приспособительными (адаптивными) изменениями организма.

В обычной жизни температурная адаптация человека развивается как осознанная поведенческая реакция, направленная на восстановление температурного комфорта. В первую очередь в ответ на холодные или тепловые воздействия человек пытается избежать или укоротить время таких воздействий, изменить теплоотдачу за счет одежды, а также приспособить величину валового метаболизма своего тела к теплоотдаче.

Это предполагает увеличение физической активности (рабочий метаболизм) в условиях холода и снижение ее в жарком климате. Позже температурная адаптация сопровождается также повышением или понижением основного метаболизма.

При этом происходят не только количественные, но и качественные изменения метаболизма. Особенно сильно при температурной адаптации меняется липидный обмен. Длительное охлаждение вызывает первоначально тоническую активацию симпатической нервной системы и увеличение выброса катехоламинов, а позднее - возбуждение гипоталамуса и гипофиза, особенно передней доли, повышение содержания АКТГ, ТТГ, СТГ и др., активацию соответствующих эндокринных желез и дополнительный выброс в кровь глюко- и минерало-кортикоидов, тироксина и др. биологически активных веществ.

В жировой ткани катехамины активируют липазы и усиливают расщепление жира (катехоламиновый липолиз). Поступающие в кровь свободные жирные кислоты и ряд гормонов вызывают разобщение клеточного дыхания и фосфорилирования в митохондриях. В результате ускоряется использование АТФ и КФ. Особенно сильно эти изменения выражены в скелетных мышцах и печени - значительных источниках энергии. Роль мощного активатора липолиза в этих органах выполняет олеиновая кислота. Потребление кислорода клетками увеличивается в 30 - 40 раз.

Сдвиг рабочего и основного метаболизма в ходе температурной адаптации вызывает изменение пищевой потребности (термостатическая теория голода Wrobeck J.R.). Адаптация к холоду сопровождается повышением потребления пищи, в особенности белковой и жирной, а в условиях жаркого климата - снижением пищевой потребности.

В экстремальных условиях (внезапное и продолжительное охлаждение или нагревание тела человека) температурная адаптация развивается как температурный стресс. Охлаждение ведет к активации симпатической нервной системы и надпочечников, поступлению в кровь катехоламинов и мышечной дрожи. В результате теплопродукция повышается примерно в 10 раз.

Адаптация к жаре является продолжением температурной регуляции к повышенной температуре среды, основным механизмом которой является потоотделение и перспирация межклеточной жидкости и плазмы крови через расширенные капилляры кожи. Этим объясняется повышение жажды, усиленное потребление жидкости и изменение водно-солевого метаболизма при адаптации к жаре.

Одним из механизмов адаптации к повышенной солнечной радиации является пигментация кожи. Цвет кожи зависит от содержания меланина. Пигментация кожи пропорциональна основному метаболизму: слабо пигментированная кожа позволяет хорошо излучать тепло (инфракрасный диапазон) интенсивно метаболизирующих внутренних органов. Кроме того, темная кожа предохраняет от проникновения тепловой энергии солнца вглубь кожи. Помимо всего меланин препятствует повреждению наследственного аппарата клеток кожи.

Наследуемое повышение основного метаболизма получило название тахиметаболизм, а понижение его - брадиметаболизм.

Вопросы для контроля

- 1.1 Что такое тепло и его передача?
- 1.2 О чем свидетельствует температура?
- 1.3 Как зависит скорость химической реакции от температуры?
- 1.4 Каковы эффекты слабого, среднего и сильного нагревания живой клетки?
- 1.5 В чем проявляется небольшое и глубокое охлаждение, а также замораживание клеток крови?
- 1.6 Почему катаболические реакции называют экзергоническими, а анаболические эндергоническими?
- 1.7 Как связан метаболизм с температурой тканей?
- 2.1 Почему человека относят к эндотермным животным?
- 2.2 Объясните важность теплоотдачи и теплоизоляции для человека
- 2.3 Какими способами человек отдает тепло?
- 2.4 Какова доля теплоизлучения в теплоотдаче тела человека?
- 2.5 Почему высокий метаболизм тканей человека невозможен без хорошей термоизоляции и теплоотдачи?
- 3.1 Раскройте содержание понятий температурная сердцевина и температурная оболочка
- 3.2 Что такое температурная схема тела?
- 3.3 Какие органы человеческого тела отличаются наибольшей теплопродукцией?
- 3.4 Почему яички у мужчин располагаются вне тела?
- 3.5 Насколько точно отражает температура в подмышечной впадине метаболизм тела?
- 4.1 Объясните значение симптома холодного лба
- 4.2 Каковы механизмы усиления теплоотдачи человека?
- 4.3 Какова роль сосудистых механорецепторов и других рецепторов в передаче сигнализации от охлаждаемой или нагреваемой части тела?
- 4.4 Опишите механизм локальной защиты от перегревания и переохлаждения участка тела

- 4.5 Каковы нейрофизиологические механизмы температурного комфорта человека?
- 4.6 В каком случае локальная терморегуляция переходит в системную?
- 5.1 Что такое температурная адаптация? Чем отличается терморегуляции от температурной адаптации?
- 5.2 Укажите различия температурной адаптации при обычных и экстремальных условиях
- 5.3 Опишите механизм адаптации к холоду
- 5.4 Как развивается адаптация к жаре?
- 5.5 Что такое температурный стресс?
- 5.6 Какова роль пигментации кожи в температурной адаптации?
- 5.7 Что такое катехоламиновый липолиз?
- 5.8 Объясните значение понятий "тахиметаболизм" и "брадиметаболизм"

Глава 4. КРОВООБРАЩЕНИЕ

Содержание

§ 1. Кровообращение - движение крови по сосудам и перемешивание ее с другими жидкостями тела

§ 2. Строение кровеносных сосудов и кровотоки зависят от метаболизма тканей, получающих кровь через эти сосуды

§ 3. Сердце - периодически самовозбуждающийся и сокращающийся полый мышечный орган сосудистого происхождения, обеспечивающий кровообращение

§ 4. Гемодинамика - это ток крови по крупным сосудам (системная гемодинамика), сосудам органов и областей (региональная гемодинамика) и мелким сосудам (локальная гемодинамика и микроциркуляция)

§ 5. Регуляция и саморегуляция кровообращения осуществляются нервным и гуморальным способами

§ 1. Кровообращение - движение крови по сосудам и перемешивание ее с другими жидкостями тела

Кровообращение - проявление деятельности сердечно-сосудистой системы и аппарата ее регуляции (ЦНС, вегетативных афферентных и эфферентных нервов и рецепторов стенок сосудов, а также гормонов). Благодаря кровообращению происходит перемешивание крови, оттекающей от разных органов (желез, мозга, сердца, легких, т.д.) и частей тела, а также обмен различных жидкостей тела.

Появление, развитие, созревание и деградация сердечно-сосудистой системы регулируются генетическими механизмами клеток сердца, кровеносных сосудов и нейронов центральной и автономной нервной системы. Повышение давления в сосуде вызывает утолщение его стенки. Емкость расслабленных кровеносных сосудов превышает объем крови, поэтому кровоток возможен только при определенном тоне мышечного слоя кровеносных сосудов. Тонус кровеносных сосудов создается за счет активности автономной нервной системы и желез внутренней секреции.

Перемещение крови осуществляется за счет работы сердца, а также тонических и фазических сокращений мышечного, растяжимости и эластичности соединительнотканного и эпителиального слоев сосудистой стенки. Достаточная мощность и скорость кровотока, необходимая для преодоления гравитации при покое и локомоции, обеспечивается высоким давлением в левом желудочке сердца и крупных артериях. При изменении

деятельности ЦНС, выделении медиаторов вегетативной нервной системы и гормонов активность сердца и сосудов меняется в соответствии с текущими или предстоящими потребностями тканей.

Большие размеры тела и интенсивный метаболизм требуют непрерывной доставки питательных веществ и кислорода, а также удаления продуктов обмена веществ из межклеточной жидкости. Высокий метаболизм клеток человека стимулирует развитие значительного капиллярного кровотока, невозможного без высокого давления крови в артериях. Такое давление создается благодаря появлению двух кругов кровообращения, разделению венозной и артериальной крови в правой и левой половинах сердца.

Кровь, дважды проходя через сердце, совершает кругооборот. Такое кровообращение появляется у человека только после рождения.

Кровообращение, начинающееся в период внутриутробной жизни, непрерывно изменяется в течение всей жизни: меняется проницаемость эндотелицитов капилляров и образуемых ими мембран, количество и соотношение мышечных, эпителиальных и соединительных клеток стенок сосудов, рецепторов их мембран, интенсивность выделения противосвертывающих и др. биологически активных веществ, плотность и чувствительность рецепторов клеточных мембран к химическим веществам, количество нервных окончаний и т.д. пропорциональны активности ткани и возрасту человека.

Наиболее драматические изменения кровообращения происходят у новорожденного: запустевают и зарастают пупочные сосуды и проток между аортой и легочной артерией, резко усиливается ток крови через сосуды легких, кишечника, печени, скелетных мышц и т.д. В функционирующих тканях образуются новые сосуды (ангиогенез, от греч. *angeion* - сосуд, *genesis* - происхождение, табл.4.1). Постепенно усложняются механизмы регуляции кровотока - к гуморальным добавляются нервные, сначала более простые, а затем и многоуровневые, т.е. местные, региональные и системные.

К периоду полового созревания завершаются основные морфологические и функциональные этапы развития сердечно-сосудистой системы, т.е. сердца, сосудов и нервно-гуморальных аппаратов их регуляции. В дальнейшем происходит обратное развитие (деградация) системы кровообращения.

Табл.4.1. Некоторые факторы (Ф) ангиогенеза (Ganong W., 1991)

Стимулирующие	Подавляющие
1. ангиогенин	1. гепарин
2. Ф-ы роста фибробластов	2. тромбоцитарный Ф IV
3. тромбоцитарный и сосудистый Ф-ы роста эндотелиоцитов	3. фрагмент пролактина 16К

На фоне продолжительных возрастных, генетически регулируемых сдвигов, происходят сравнительно быстрые изменения строения и свойств сердечно-сосудистой системы и кровообращения в соответствии с текущими условиями жизни человека - психоземotionalной и физической нагрузкой, питанием, ритмом и мощностью работы и отдыха и т.д.

Кровообращение взрослого человека характеризуется следующими свойствами:

1. Кровь движется по сосудам, преодолевая гравитацию. В артериальных кровеносных сосудах давление крови выше атмосферного. Повышенное давление необходимо для проталкивания крови в сосуды органов и тканей, расположенных выше и на уровне сердца, для преодоления силы тяжести крови, придания ей ускорения даже в движущемся органе.

В аорте и крупных артериях абсолютное давление равно 880 - 900 мм ртутного столба: $(120:140) + 760 = 880 - 900$. Только в полых и яремных венах давление крови несколько ниже атмосферного.

Движение крови обусловлено следующими причинами :

- по артериям, где давление крови выше атмосферного - работой сердца и сосудов, сокращающихся после их растяжения выброшенной из сердца кровью,

- по венам, давление крови в которых почти равно атмосферному - посткапиллярным давлением (*vis a tergo* - проталкивающая сила), в венах конечностей, имеющих клапаны - сокращением окружающих сосудов скелетных мышц, в венах брюшной и грудной полости - дыхательными движениями и расправлением сердца во время диастолы.

2. **Емкость кровеносных сосудов** намного больше количества крови в них. Ток крови по кровеносным сосудам возможен потому, что большинство вен и сосуды среднего калибра сужены, а часть капилляров закрыта (табл.4.3).

3. Для кровообращения необходима **активность аппарата регуляции сосудов**, т.е. тонус автономной нервной системы и секреторная активность желез внутренней секреции. Медиаторы и гормоны поддерживают напряжение мышечной стенки кровеносных сосудов. Снижение активности аппарата регуляции кровеносных сосудов вызывает прекращение кровотока (коллапс, лат. *collapsus* падение, ослабление).

4. Кровообращение - это перемещение неоднородной, меняющейся благодаря метаболизму клеток и тканей жидкости. Поэтому движение крови и ее свойства взаимосвязаны. Так, скорость движения крови определяет вязкость крови: в венах при естественных условиях вязкость может возрасти в 10 раз. Вязкость крови зависит также от типа кровотока: в капиллярах клетки крови движутся цепочкой (сигма-феномен *Fareus-Lindquist*), что снижает вязкость крови до 2, т.е. характерной для плазмы величины.

5. Кровообращение - это не только перемещение, но и обновление крови. В сутки через отверстия капилляров взрослого человека выходят из кровяного русла почти 300 млрд "старых" эритроцитов, тысячи лейкоцитов и тромбоцитов и замещаются таким же количеством новых. Ежесуточный обмен жидкости через капилляры человека составляет около 120 л. За это время через общий лимфатический проток в кровь поступает примерно 2 л лимфы. Отсюда условность понятия кругооборот крови.

6. Кровь течет по сосудам, образованным клетками и их производными - мембранами и волокнами. Эпителиоциты, миоциты, нервные окончания сосудов, волокна и мембраны сосудистой стенки разрушаются и восстанавливаются, меняют размеры и состав в соответствии с потребностями тканей. Сосуды "перистальтируют", реагируют на толчки и изменение состава крови и окружающей жидкости.

Стенка сосуда, давление в котором повышается (как при гипертонии или хронической рабочей гипертонии), утолщается. Утолщение стенки происходит в основном за счет соединительной ткани. Такие сосуды неспособны увеличить свой диаметр даже при полном расслаблении гладкой мышцы стенки.

В крупных сосудах противодействие разрыву стенки обеспечивается не только механическими свойствами ее, но и активным сокращением мышечного слоя, придающим стенке жесткость.

7. Кровоток адаптируется (подстраивается) к метаболизму тканей. Редкие, непродолжительные повышания метаболизма тканей компенсируются расширением просвета сосуда, раскрытием нефункционировавших капилляров и т.д. (табл.4.2).

Повторные и длительные изменения метаболизма ткане ведут к морфологическим перестройкам стенки сосуда - образованию новых капилляров, изменению проницаемости, количества и вида рецепторов, содержания липидов и т.д.

Общий, или системный кровоток обеспечивает валовый обмен веществ, суммарную потребность всех органов и тканей в кислороде, питательных веществах и др.

Масса тела, пол, возраст, физическая и психическая активность, наследственность определяют величину общего кровотока.

Возвращение системного кровотока после физической или психоэмоциональной нагрузки к исходной величине, периодическая активность рецепторов аорты (Альварес - Буйя Р., 1948, Шумилина А.И., 1961, др.) и другие факты послужили основанием для постулирования саморегуляция общего кровотока (Анохин П.К., 1961, Судаков К. В., 1972).

8. Движение крови по сосудам аналогично перемещению жидкости по эластическим трубкам. Для математического описания кровотока используются законы гидродинамики (Laplace, Bernulli, Poiseuille,

Hagen ,др.). Однако меняющийся размер сосудов, пульсирующий ток крови, неоднородность движущейся крови (клетки крови, плазма, др.) ограничивают применение этих законов.

§ 2. Строение кровеносных сосудов и кровотоков зависят от метаболизма тканей, получающих кровь через эти сосуды

Особенности метаболизма тканей, органов и организма в целом являются причиной различия сосудов тела: капилляров (сплошные, окончатые, синусоиды, чудесная сеть, др.), артериол, анастомозов и вен. Кроме того, отличия кровообращения в сердце, легких, почках, мозге и др. зависят как от количества рецепторов миоцитов стенки сосудов к медиаторам и гормонам, так и чувствительности их к биологически активным веществам. Повторные и длительные изменения активности тканей, органов и организма в целом стимулируют или подавляют новообразование сосудов. Кратковременные изменения потребностей тканей и органов меняют просвет сосудов и кровотоков в них.

Стенка кровеносных сосудов может выполнять следующие функции:

1. дополнительного (кроме сердца) насоса,
2. регулятора просвета сосуда,
3. датчика состава и давления крови,
4. источника биологически активных веществ,
5. фильтра составных частей крови и межклеточной жидкости,
6. источника антител и антигенов, места осуществления иммунных реакций.

Строение и функции различных сосудов неодинаковы. Некоторые характеристики сосудов приведены в табл.4.3. Деление кровеносных сосудов (С) по функциональному признаку предложил В. Folkov (1974):

Табл.4.2. Зависимость органного кровотока (мл/мин.) человека от активности (Wade et al., 1962)

Органы	Активность		Функциональная	Морфологическая
	Покой	Нагрузка		
Головной мозг	750	750	С котла	Аорта, вены
Сердце	250	750	С сопротивления	Артерии
Скелетные мышцы	1200	1250	С емкостные	Вены
Кожа	500	1900	С шунтирующие	Анастомозы
Почки	1100	600	С обменные	Капилляры
Желудок, кишечник, печень, др.	1400	600		

Капилляры, имеющие громадную поверхность у человека- 1000 м², или 1,5 м² площади на каждые 100 г ткани - играют роль фильтра потоков низкомолекулярных веществ и жидкостей, а также продуцента биологически активных веществ, в том числе антител и антигенов.

Стенка капилляра состоит из одного слоя эпителиоцитов и образованной ими мембраны. В зависимости от размеров "пор" мембраны и межклеточных щелей различают сплошные, окончатые капилляры и синусоиды. Капилляры мышц, ЦНС, легких, соединительной и жировой ткани относят к сплошным, капилляры клубочков почек, желез, глаза и кишечника - к окончатым, костного мозга, печени и селезенки - синусоидам.

Движение компонентов плазмы крови в одну сторону и межклеточной жидкости в другую происходит через капиллярный **гистогематический барьер**. Роль осмоса, диффузии, активного транспорта через клеточную мембрану, а также иммунных связей в перемещении компонентов плазмы крови и межклеточной жидкости через гистогематический барьер зависит прежде всего от типа капилляра.

Табл.4.3. Некоторые показатели кровеносных сосудов человека (Ganong W.,1991). *12% крови содержат сосуды сердца,18%-сосуды легких.**количество раскрытых капилляров, что составляет 25-35% общей их поверхности

Вид сосуда	Просвет	Толщина	Суммарн.по- верхность,см ² крови*	%наполняющей стенки
Аорта	2,5см	2мм	4,5	2
Артерии	0,4см	1мм	20	8
Артериолы	30мкм	20мкм	400	1
Капилляры	5мкм	1мкм	4500 **	5
Венулы	20мкм	2мкм	4000	
Вены	0,5см	0,5мм	40	54
Полые вены	3см	1,5мм	18	

Артерии и артериолы, обладая высокой эластичностью, выполняют насосные функции, а расположенные в их стенке нервные окончания (рецепторные клетки) являются датчиками давления и состава крови. В артериолах и артериях слой миоцитов, мембраны (мембранные рецепторы) которых чувствительны к медиаторам и биологически активным веществам, сокращаясь или расслабляясь, регулирует просвет сосудов и ток крови.

Венулы и вены отличаются большим диаметром и слабой активностью миоцитов. Поэтому в состоянии покоя в венах человека содержится до 75% циркулирующей крови.

Однако миоциты (их мембранные рецепторы) вен высоко чувствительны к медиаторам и биологически активным веществам - кортизону, адреналину, кальцитонину и др. Поэтому под влиянием автономной нервной системы и гормонов объем венозных сосудов меняется в 20-30 раз сильнее, чем артериальных (Ткаченко Б.И., 1979).

Вены более чувствительны к растяжению при наполнении кровью. При этом пульсация (автоматия) вен усиливается вследствие подавления обратного захвата Ca^{2+} мембраной миоцитов стенки вен.

Кровь циркулирует по лабиринту сосудов, в котором условно различают круги. **Круг кровообращения** - замкнутая цепь сосудов, в которую входят артерии, капилляры и вены.

Сердце - "начало и конец" большого и малого кругов кровообращения. От аорты, с которой начинается большой круг кровообращения, - ответвляются коронарные артерии сердца, т.е. коронарный круг. Проходящая через них и омывающая миокардиоциты кровь собирается в полости сердца. Поэтому понятие круга кровообращения условно. Условность этого понятия проявляется также в следующем.

Кровь, движущаяся по одному кругу кровообращения, например коронарному, не всегда проходит все сосуды круга: через анастомозы (лат. *anastomosis* - соединение трубок) артериальная кровь может поступать в вены, минуя капилляры. Некоторые органы (легкие, печень) получают как артериальную, так и венозную кровь. Та и другая кровь смешивается в капиллярах и удаляется из органа через вены. Каждый парный орган - почки, легкие, конечности, органы чувств - имеют разный кровоток и круги кровообращения.

К органам кровь поступает по артериям и артериолам, значительно меняется по составу в капиллярах и удаляется по венам и венулам. **Органный кровоток** определяется особенностями ветвления, протяженностью, толщиной стенок, составом клеточных и неклеточных (волокна, мембраны) структур, чувствительных и двигательных нервных окончаний, связью с лимфатическими капиллярами и т.д.

Расположение кровеносных сосудов (ангиоархитектоника) соответствует строению ткани: в скелетных мышцах артериолы, венулы и большинство капилляров параллельны мышечным волокнам, в головном мозге очерчивают поверхность мозга и т.д., в почке располагаются вдоль нефронов, в печени - вокруг долек, в кишечнике и коже - между слоями.

Кровоток в органах соответствует интенсивности метаболизма: в органах и областях (регионах) высокого обмена кровоток мощнее (табл.4.4).

Мозговой кровоток начинается из 4х артерий: правых и левых сонных и позвоночных. Их продолжения образуют на основании черепа замкнутый круг (Willis), от которого кровь поступает непосредственно и через анастомозы в капилляры головного мозга и его оболочки. Стенка капилляров мозга сплошная, без крупных пор, за

исключением области мозгового придатка (гипофиза) и ствола мозга, где имеются капилляры с крупными порами (синусоиды).

В области гипофиза капилляры образуют двойную ("чудесную") сеть. Секретируемые нейронами гипоталамуса гормоны (либерины и статины) попадают в кровь через капилляры артериальной части чудесной сети и выходят из крови в аденогипофиз через капилляры венозной части этой сети.

Табл.4.4. Удельный (на 100 г ткани) кровоток и поглощение O_2 (мл/мин.) в органах в покое (Folkov В., 1974)

Орган	Кровоток	Поглощ. O_2
Почки	400	5
Печень	85	2
Сердце	80	8
Мозг	55	3
ЖКТ	40	2
Кожа	10	0,2
Кости	3	0,1
Мышцы	3	0,1

Табл.4.5. %% использования веществ в метаболизме сердца (Keul, 1965)

Вещество	Покой Нагрузка	
	Лактат	28
Жирн.к-ты	34	21
Глюкоза	31	16
Пируват, кетоны, аминок-ты	7	2

Общий кровоток в мозге почти не меняется. Прекращение притока крови к мозгу на несколько секунд вызывает потерю сознания, а на более длительное время - необратимые изменения нейронов.

Кровоток в легких "начинается" из правого желудочка, откуда поступает венозная кровь, а также левого желудочка сердца, подающего артериальную кровь. Капилляры легких имеют две сети - альвеолярную, с венозной кровью артериального их конца и артериальной кровью венозного, и бронхиальную с обычным распределением гемоглобина в поступающей и оттекающей крови. Стенка капилляров легких образована секретирующими биологически активные вещества клетками (см. "Дыхание").

Небольшое превышение артериального кровяного давления над атмосферным в сосудах легких делает легочный кровоток зависимым от различных факторов: дыхания, изменения окружающего атмосферного давления, кровопотери, внезапного расширения артериол и др.

Кровоток в почках наиболее интенсивен и достаточно постоянен. Он меняется только при значительных изменениях общего давления крови - при кровопотере, расширении вен или артериол др. органов и т.д. Кровеносные сосуды почек образуют "чудесную" (двойную) сеть- клубочковую и вокруг петель нефронов.

Кровоток скелетных мышц, желудочно-кишечного тракта и половых органов меняется наиболее сильно в зависимости от их функциональной активности. Кровоток в коже сильно зависит от окружающей температуры и теплоотдачи.

§ 3. Сердце - периодически самовозбуждающийся и сокращающийся полый мышечный орган сосудистого происхождения, обеспечивающий кровообращение

Сердце формируется в 4х камерный орган после рождения и состоит из миоцитов, контактирующих между собой многочисленными участками (нексусами). В отличие от скелетной мышцы сердце сокращается как единое мышечное волокно, но гораздо медленнее. Причиной непрерывных, начинающихся во внутриутробной жизни сокращений сердца, является самовозбуждение (автоматизм) небольшого числа менее дифференцированных миоцитов сердца (проводящей системы). Их мембрана не может создавать достаточно высокий градиент ионов K^+ и Na^+ на мембране и удерживать его. Периодически усиливающаяся деполяризация возбуждает миоцит и вызывает его сокращение.

Наполнение сердца кровью и растяжение мышечных волокон, также как содержание медиаторов, гормонов и ионов в крови определяет продолжительность электрических, механических, звуковых, гемодинамических и др. процессов сердца (фаз сердечного цикла), т.е. саморегуляцию сердца. Та или иная деятельность организма вызывает изменение работы сердца путем изменения автоматизма, возбудимости, сократимости и коронарного кровотока.

Сердце образуется из утолщения сосудистой стенки на 3й неделе внутриутробной жизни и под влиянием ферментов за 10 дней формируется в 4х камерный полый мышечный орган. Постепенно в работающем сердце созревают микро- и макроструктуры: кардиомиоциты, эпителиоциты и клетки соединительной ткани образуют слои, перегородки и клапаны. Формируется кровообращение ("круг кровообращения сердца"), лимфоток и иннервация сердца.

Наружный слой сердца (эпикард) образован секреторными серозную жидкость эпителиоцитами и представляет собой внутренний листок перикарда (соединительнотканной оболочки сердца).

Средний слой сердца (миокард) состоит из 2х типов миоцитов: типических, составляющих основную массу сердца, потерявших в результате специализации их мембран способность к самовозбуждению (появление потенциала покоя), и небольшого количества собранных в "узлы" (проводящая система сердца) атипических, самовозбуждающихся (отсутствие потенциала покоя благодаря медленной диастолической деполяризации), с менее дифференцированной мембраной и меньшим содержанием миофибрилл.

Усиление сравнительно с кровеносными сосудами сократительной способности миокарда осуществляется за счет упорядоченного расположения миофибрилл в кардиомиоцитах и плотных контактов между миоцитами (нексусы), по которым потенциалы возбуждения распространяются по всему сердцу. Поэтому сердце сокращается как единое мышечное волокно.

Внутренний слой сердца (эндокард) образован эпителиоцитами, на поверхности которых имеется тончайший слой полисахаридов (гликокаликс). Он стабилизирует мембрану поверхностного слоя клеток сердца, препятствует тромбообразованию, обладает рецепторными по отношению к некоторым находящимся в крови молекулам (гормоны, ферменты) и иммунными свойствами.

Клапаны сердца образованы двумя слоями эндокарда, между которыми расположена соединительная ткань.

Все слои сердца содержат много нервных и соединительнотканых клеток. Скопления нейронов и соединительнотканых элементов особенно многочисленны в проводящей системе сердца. Первые образуют внутрисердечные сети и обеспечивают согласованную деятельность различных отделов сердца (Косицкий Г. И.), вторые - репаративные (восстановление частей клеток), заместительные (на месте разрушенных миоцитов образуется рубец) и иммунные, в том числе воспалительные, реакции. Нейроны сердца являются рецепторами афферентной импульсации в ЦНС и эффекторными клетками автономной нервной системы.

Кровоток сердца, сокращающегося периодически, осуществляется прерывисто (в диастолу) по короткому и сильно разветвленному **коронарному кругу** кровеносных сосудов: отходящим от аорты артериям, ветвящимся на артериолы нескольких типов - переходящим в капилляры, а также анастомозирующим с другими артериолами или венами, открывающимися в венозный синус правого предсердия, либо по всей поверхности эндокарда. Кровь проходит через сосуды сердца за 4-6 с, причем за счет плотной сети капилляров отдает миокарду в 3-5 раз большее количество кислорода, чем в скелетных мышцах.

Гладкомышечные клетки стенки артерий, артериол и прекапилляров сердца имеют рецепторы к нейромедиаторам, гормонам и гормоноподобным веществам, а также продуктам метаболизма (в особенности аденину и ионам H^+). Поэтому кровоток в коронарном круге зависит от содержания гормонов в крови и активности автономной нервной системы.

Лимфоток в сердце начинается с расположенных между миоцитами лимфатических капилляров, которые объединяются в лимфатические сосуды, завершаясь в кровеносных.

Метаболизм сердца является преимущественно аэробным, отличается высокой скоростью обмена АТФ и креатинфосфата, а также

сильно, средних и внутренних с меньшей силой сокращения слоев разных частей стенки того и другого желудочков варьирует от одного кардиоцикла к другому.

Состояние кардиомиоцитов - ионная проницаемость мембран, концентрации ионов в мембране и цитоплазме, др. - определяют их **возбудимость** и **сократимость** в разные фазы цикла. В течение всего продолжительного периода деполяризации сердце остается невозбудимым (рефрактерным, лат. refractus - преломленный).

Факторы, влияющие на эти свойства, условно делят на гетеро- и гомеометрические. Гетерометрической (греч. heteros - другой, разный и metron - мера, длина) называют зависимость силы сокращения от исходной длины мышцы. В частности увеличение силы сокращения при растяжении сердца поступающей или накапливающейся после оче-редных систол кровью (до 151%) описали Павлов И.П. (1883, 1888), Howell W.H., Donaldson F. (1884), Frank O. (1898) и E. Starling (1914).

Эта гетерометрическая зависимость позднее оказалась присущей всем миоцитам и объясняется увеличением поверхности контакта митохондрий с миофибриллами и ускоренным поступлением АТФ в последние, накоплением свободного Ca^{++} , активацией миозина и т.д. при растяжении.

Гомеометрические (греч. homoios - подобный, одинаковый) факторы описывают различия силы сокращения при одинаковой длине (растяжении) миоцита. Так, норадреналин и серотонин повышают, а тиопентал и актиномицин понижают сократимость миокарда независимо от исходной его длины. Эту закономерность назвали инотропизмом (греч. inos - сила, tropos - направление).

Диастола желудочков начинается с постепенного исчезновения возбуждения и расслабления миокарда. Небольшой обратный ток крови в аорте закрывает аортальные клапаны. Предсердно-желудочковые клапаны раскрываются при расслаблении желудочков и увеличении их объема, т.е. до очередной систолы предсердий. Расправляются коронарные сосуды и новая порция крови поступает к клеткам сердца. В желудочках сердца к концу диастолы накапливается примерно 130 мл крови (**конечнодиастолический объем**).

Затем кардиоцикл повторяется. Однако полного повторения нет: из желудочков сердца во время систолы выбрасывается (**ударный объем**) 70-90 мл крови, т.е. только половина накопившейся в них к концу диастолы крови. Таким образом, растяжение желудочков к началу очередной систолы различно.

Синусовая аритмия - неритмичность возникновения возбуждений водителя ритма сердца - обусловлена увеличением притока крови в сердце при вдохе, а также повышением активности блуждающего нерва при выдохе. Синусовая аритмия уменьшается при утомлении и с возрастом.

использованием жирных кислот, углеводов и аминокислот для ресинтеза макроэргических соединений (табл.4.5).

Окисление питательных веществ в сердце происходит очень интенсивно: сердце взрослого человека весом 300г потребляет 24-30 мл O_2 / мин. За несколько секунд обновляется креатинфосфат и АТФ сердца. Часть питательных веществ используется для восстановления разрушаемых структур: белки сердца обновляются за 2-12 суток.

Работа сердца осуществляется циклически. **Цикл сердца** (греч. *kyklos* - круг) - повторяющаяся последовательность возбуждения, сокращения и обусловленных ими перемещений крови, движений клапанов, механических, звуковых, электрических и др. процессов в сердце. На основании меньшего или большего числа показателей (критериев) выделяют фазы сердечного цикла.

Табл.4.6. Критерии деления сердечного цикла на фазы

Критерии		камера сердца, тип сокращения, расслабления (Hurthle K.,1891)	давление в полостях, положение клапанов,тип сокращения, др. (Wiggers C.,1921)
ф а з ы	систола	напряжение	асинхронное сокращение
		изгнание	изометрическое сокращ.
		расслабление	быстрое медленное протодиастола
ц и к л а	диастола	наполнение	изометрич.расслабление быстрое медленное пресистола

Причиной очередного сокращения сердца является возбуждение водителя ритма - скопления атипических кардиомиоцитов в основании сердца. Это возбуждение имеет мембранно-ионную природу: оно возникает вследствие повышенной проницаемости мембраны атипического кардиомиоцита к ионам Na^+ и деполяризации (медленная диастолическая деполяризация) в период расслабления (диастолу, греч. *diastole* - растягивание).

Повышенная проницаемость мембраны атипических миокардиоцитов к ионам K^+ препятствует созданию сильной поляризации клеток и обес-печивает высокую их возбудимость. Это свойство кардиомиоцитов также создает условия для спонтанной деполяризации (самовозбуждения) их.

Самовозбуждение атипических кардиомиоцитов зависит от многих причин: состава крови, перепадов давления (растяжения) правого предсердия, выделяемых окончаниями автономной нервной системы медиаторов и др.

Образующийся в кардиомиоцитах предсердий гормон (атриальный натрийуретический пептид, обладающий свойствами антагониста ангиотензина II), вызывающий расслабление миоцитов клубочков почки, увеличение поверхности фильтрации и выделения ионов Na в мочу, вероятно, меняет скорость медленной диастолической деполяризации сердца.

Возбуждение водителя (синусового) ритма сердца, возникающее раньше возбуждений др. атипических кардиомиоцитов, распространяется по атипическим и типическим кардиомиоцитам и вызывает их сокращение (систола, греч. systole - сжимание).

В кардиомиоците, также как в миоците скелетной мышцы, возбуждение переходит в сокращение ("электро-механическое сопряжение") благодаря высвобождению ионов Ca из мембраны клетки. Однако в мембранах кардиомиоцитов Ca⁺⁺ в 7 раз больше, чем в мембранах миоцитов др. поперечно-полосатых мышц, а продолжительность этого процесса очень велика (почти в 200 раз больше, чем в скелетных мышцах). Поэтому и роль процессов, обуславливающих выделение и обратный транспорт в мембрану ионов Ca, в сердце значительнее. На этом основано действие некоторых (кальций - блокирующих) лекарств.

Распространяющееся из водителя ритма возбуждение сначала охватывает предсердия и является причиной их сокращения. Эта фаза непродолжительна и переходит в диастолу предсердий. Кроме того, сокращения тонкой стенки предсердий не создают значительного повышения давления крови в сердце. Поэтому принятое деление кардиацикла на фазы начинается с более важной для кровотока систолы желудочков.

Затем возбуждение распространяется на миокардиоциты желудочков и вызывает их сокращения. При этом значительно повышается давление крови в желудочках, благодаря чему клапаны между предсердиями и желудочками закрываются. Продолжающееся сокращение миокарда желудочков еще больше увеличивает внутрижелудочковое давление крови, открывающее клапаны аорты и легочной артерии.

Синхронность систолы левого и правого желудочков сердца осуществляется благодаря строгому соотношению во времени и пространстве, скоординированности "запускающих" процессов и состояния сократительных структур.

Интегральная скорость распространения возбуждений по атипическим миокардиоцитам и контактам между типическими миокардиоцитами (проводимость) наружных, сокращающихся наиболее

От цикла к циклу меняются и микропроцессы в сердце: концентрация связанных и свободных ионов в миоцитах, проницаемость мембран, скорость окислительно-восстановительных процессов, содержание АТФ и КФ и т.д. От них зависит возбудимость и сократимость каждого участка миокарда.

Изменения деятельности сердца, направленные на поддержание его жизнедеятельности, называют саморегуляцией сердца.

§ 4. Гемодинамикой называют ток крови по крупным сосудам (**системная гемодинамика**), сосудам органов и областей (**региональная гемодинамика**) и мелким сосудам (**локальная гемодинамика и микроциркуляция**)

Главными показателями движения крови по сосудам являются давление крови, т.е. градиент давлений выше и ниже определенной части сосуда, скорость кровотока в одном сосуде и суммарный объем протекающей через ткань крови за единицу времени. Гемодинамика зависит также от диаметра сосуда, количества раскрытых (функционирующих) капилляров и анастомозов, венозного оттока крови; капиллярного обмена и лимфотока (микроциркуляции). Приток крови к органу или ткани определяются работой сердца (ударный объем крови и частота сердечных сокращений) и сопротивлением сосудов.

Давление крови, точнее градиент (разница) давлений выше и ниже определенной части сосуда, определяет кровоток. Обычно приводятся цифры, усредненные для многочисленных отдельных замеров. Общее давление точно описывает кровоток только в крупных сосудах. В остальных отделах сосудистого русла даже одного и того же человека приводятся средние цифры. Органный кровоток и давление в сосудах одного калибра сильно различаются: в легочной артерии - 15, сонной - 85, почечной - 95, коронарной - 120 мм рт.ст.

Измерение давления крови в артериальных сосудах производится инвазивно (лат. invasion - вторжение, т.е. путем проникновения датчика в сосуд через кожные покровы) или неинвазивно.

Принцип инвазивного измерения давления, впервые примененный S.Hales (1733), используется до сих пор и позволяет измерить давление в любом сосуде. Сущность метода состоит во введении в сосуд катетера, заполненного антикоагулянтом. Давление крови передается датчику. Малая инерционность метода позволяет измерять мгновенные и динамические характеристики внутрисосудистого давления.

Неинвазивно измеряют давление только в поверхностно расположенных сосудах - плечевой, височной, бедренной и т.д. Необходимое для пережатия такого сосуда давление соответствует внутрисосудистому.

Одним из вариантов неинвазивного измерения давления крови в артерии является аускультативно - манометрический (лат. auscultatio - выслушивание), предложенный Н.С.Коротковым (1905). Пережатие плечевой артерии осуществляется путем создания высокого давления воздуха в наложенной на плечо манжетке, соединенной с манометром. Ниже в плечевой артерии прослушиваются звуки - **тоны Короткова**, вызванные турбулентным движением крови через пережатый сосуд. Постепенно выпуская воздух из манжетки, засекают давление в ней в момент появления тонов Короткова вследствие турбулентного кровотока при минимальном раскрытии сосуда и в момент их исчезновения.

Для полуавтоматического измерения кровяного давления неинвазивным способом используется **артериальная осциллография** (Н.Н.Савицкий). Сущность метода состоит в фиксации величины давления в манжетке, постепенно снижаемого, в момент резкого изменения амплитуды пульсовых его колебаний.

Давление крови не отражает количества протекающей через сосуд крови (кровоток). Эту сторону регионального (органный) кровообращения характеризует **флоуметрия** (лат. flumen - поток).

Количество протекающей через поперечное сечение сосуда крови называют **объемной скоростью кровотока**. Она измеряется с помощью вводимых в сосуд катетеров (инвазивно) или помещаемых рядом с сосудом датчиков - устройств, чувствительных к магнитным, радиационным, отраженным ультразвуковым или иным физическим параметрам протекающей по сосуду крови (неинвазивно).

Плетизмография (лат. plenus - величина, grapho - писать) - изменение объема органа вследствие изменения протекающей через него крови. Чаще плетизмография применяется для измерения кровотока в конечностях. Окклюзионная плетизмография позволяет оценить венозный кровоток неинвазивным способом.

Во всех сосудах, кроме капилляров, кровоток является пульсирующим. Основной причиной пульсаций является изменение давления, вызванное работой сердца: выбрасыванием крови в аорту и распространением зоны повышенного давления (пульсовой волны) по току крови и в обратном направлении. Закрывая полулунные клапаны, пульсовая волна отражается от них и движется вслед за первой по току крови.

Амплитуда пульсовых колебаний выше в расположенных вблизи сердца сосудах, в сосудах с повышенным тонусом или содержащих больше соединительнотканых элементов (склерозированных). Эти свойства сосудистой стенки характеризует **вазография** (лат. vas - сосуд, grapho - писать).

Ангиография (греч. angeion - сосуд) - изображение наполненного рентгеноконтрастным веществом сосуда - используется также как способ оценки кровотока.

Основными показателями деятельности сердца являются следующие.

Электрокардиограмма (ЭКГ) - регистрация суммарной разности потенциалов всего сердца. Амплитуда и форма ЭКГ зависят от способа отведения. ЭКГ отражает последовательность развития и исчезновения возбуждения разных отделов сердца.

Подсчет и анализ величины и последовательности RR интервалов ЭКГ (кардиоинтервалометрия) помогает оценить влияния вегетативной нервной системы на сердце. Достаточно точно количественно оценить эти влияния можно, например, с помощью индекса напряженности (ИН, Р.М.Баевский): $ИН = A_{Mo} / 2 Mo \cdot dX(c)$, где A_{Mo} -амплитуда моды кардиоинтервалов, подсчитанных за 100с, Mo -мода их, dX -разница максимальной и минимальной величин.

Табл.4.7. Происхождение и характеристики тонов сердца

название	происхождение	характеристики
1 тон, систоли- ческий	закрывание пред- сердно-желудоч- ковых клапанов	30-500гц, 0,06-0,2с
2 тон, диастол.	открытие полу- лунных клапанов	70-1250гц, 0,05-0,1с
3 тон, диастол.	сокращение сте- нок желудочков	200гц, 0,02-0,1с
4 тон, диастол.	систола пред- сердий	

Фонокардиограмма (ФКГ) - регистрация звуковых явлений сердца производится с помощью датчика (микрофона) и магнитофона. ФКГ отражает преимущественно работу клапанов сердца (табл.4.7).

Рентгенологические методы исследования положения, размеров камер сердца и крупных сосудов, их изменения во время различных периодов сердечной деятельности дополняются в настоящее время **ультразвуковыми** (УЗИ - методы, эхокардиограмма). Эти методы позволяют неинвазивно установить размеры камер, толщину стенок и положение клапанов сердца и крупных сосудов, систолический и конечно-диастолический объемы и др.

Выявить незначительные или функциональные отклонения в деятельности сердца и сосудов помогают методы функциональных, т.е. дозированных физических или психоэмоциональных нагрузок.

§ 5. Регуляция и саморегуляция кровообращения осуществляются нервным и гуморальным способами

Приспособительные изменения кровотока зависят от степени изменения потребностей тканей: небольшие сдвиги метаболизма компенсируются локальными изменениями кровотока, более сильные - региональными, психоэмоциональные - системного. Локальный кровоток регулируется преимущественно гуморально: раскрытие дополнительных капилляров, артериол и повышение тонуса венул происходит под влиянием продуктов метаболизма или выделения биологически активных веществ. Региональный (органный) кровоток изменяется в основном за счет увеличения просвета артериол под влиянием выделяющихся вегетативной нервной системой медиаторов, т.е. рефлекторно. Сильно меняющие метаболизм органы - скелетные мышцы, сердце, половые и пищеварительные органы - имеют мощный рефлекторный аппарат регуляции. Кратковременные изменения системного кровотока в крупных сосудах и сердце осуществляется за счет влияний ЦНС и восстанавливаются благодаря саморегуляции. Длительные изменения системного кровотока при тренировке, снижении мышечной активности, психоэмоциональном напряжении, старении происходят благодаря изменениям рефлекторной и гуморальной регуляции и генетическим изменениям клеток аппарата регуляции.

Представление о ведущей роли метаболизма ткани в регуляции местного кровотока высказано давно (Gaskell, 1880). Установлено, что большая часть капилляров находящейся в покое ткани не заполнена кровью. У человека в состоянии покоя из общего числа 40 млрд капилляров функционируют только 25 - 35% .

Увеличение содержания продуктов метаболизма в ткани при активации приводит к **функциональной гиперемии** (лат. *hyper* - выше, *haema* - кровь), т.е. расширению функционирующих и заполнению кровью незаполненных капилляров, а также артериол.

Раскрытие капилляров происходит в случае пережатия не одного, а минимум нескольких капилляров (Crogg A.). Это доказывает роль продуктов метаболизма ткани, а не местных рефлекторных реакций в регуляции капилляров.

Заполнение кровью капилляров происходит благодаря увеличению диаметра артериол. Это осуществляется за счет укорочения мелких артериол, расположенных параллельно волокнам сокращающейся мышцы (гетерометропия), или ускорения кровотока в артериолах, реагирующих на это как на небольшое изменение длины их стенки и вызывающего расслабление ее (Хаяутин В. М.).

Эффект сокращения диаметра сосуда при быстром введении в сосуд кровозаменителей изучен ранее Остроумовым А.А.(1876) и Bayliss W. (1902). В дальнейшем эта процедура стала использоваться для

восстановления тонуса кровеносных сосудов при шоке и коллапсе (Неговский В.А.).

Табл.4.8.Эффекты биологически активных веществ. + =усиление, -=подавление, ВИП- вазоактивный интестинальный пептид.

Вещество	Источник	Проницаемость	Активность гладк. мышц стенки
Субстанция Р	эпителий ЖКТ, нейроны АНС	+	+
Серотонин	тромбоциты	±	+
Гистамин	гепатоциты, нейроны	+	-
Простагландины		±	±
ВИП	клетки ЖКТ	±	-
Кинины		+	-
Ангиотензин	нейроны, glandулоциты	+	+
Альдостерон	glandулоциты	+	+
Вазопрессин	нейроны	+	+

Функциональную гиперемию в работающем органе вызывают различные продукты метаболизма - H^+ , CO_2 , АДФ, аденозин, др. Реактивность сосудов каждого органа и ткани по отношению к тем или др. избирательна: сосуды мозговых оболочек чувствительны преимущественно к избытку CO_2 , сердца - аденозина, скелетных мышц - Ca^{++} и АДФ, желудочно-кишечного тракта - пептидам и т.д.

Локальный кровоток изменяется также за счет местных рефлексов автономной нервной системы. Возбуждаясь под влиянием химических или механических стимулов, нервные окончания передают потоки импульсов миоцитам сосудистой стенки и меняют просвет сосуда. Так происходит покраснение или побледнение кожи в месте проведения по ней тупым предметом (дермографизм, лат. derma - кожа, grapho - пишу).

Эти сосудистые реакции осуществляются медленно. В частности дермографизм появляется через 10-15 с.

Региональный (органный) кровоток направлен на поддержание определенной его величины в течение некоторого времени. Эта ауторегуляция органного кровотока осуществляется гетерометрическими механизмами стенки артериол, анастомозов, прекапилляров и вен и рефлекторно, за счет внутриорганной вегетативной нервной системы.

Ауторегуляция органного кровотока проявляется в относительной независимости его от системного: кровоток в органе увеличивается или уменьшается только при значительных сдвигах общего.

Автономность кровотока в органе проявляется также в отсутствии реакции сосудов работающего органа на повышение активности симпатических волокон (функциональный симптолиз, Rhein).

Необходимость ауторегуляции кровотока в органе определяется величиной изменений активности органа: скелетные мышцы, сердце, кожа, желудочно-кишечный тракт и др. в течение секунд переходят из состояния покоя к высокой активности и требуют столь же быстрого повышения кровотока в них, тогда как почки и мозг постоянно высокоактивны и имеют неизменный кровоток.

Быстрая регуляция кровотока в органах с сильно меняющейся активностью и метаболизмом осуществляется путем изменения существующей импульсации в постганглионарных волокнах вегетативной нервной системы, количества выделяющегося медиатора и тонуса миоцитов стенки сосуда.

Так, изменения деятельности сердца осуществляются через правый и левый блуждающие, а также симпатические нервы. Постганглионарные волокна правого блуждающего нерва заканчиваются преимущественно в области синоатриального узла (водителя ритма сердца), левого - предсердно - желудочкового узла.

Быстрые изменения сердечной деятельности - урежение (брадикардия) или учащение (тахикардия) сердцебиений происходят главным образом при увеличении, либо снижении частоты импульсации блуждающих (правого?) нервов. Так осуществляется синусовая аритмия у здоровых, т.е. учащение сердечных сокращений при вдохе и урежение при выдохе.

Более медленные, но сильные изменения сердечной деятельности реализуются через симпатические нервы и происходят преимущественно под влиянием более значительных стимулов (гипоксия жизненно важных органов и т.д.), в особенности психоэмоциональных.

Поскольку изменения частоты сердечных сокращений сопровождаются преимущественным изменением диастолы, то все хронотропные влияния на сердце ведут к изменению кровоснабжения сердца: оптимальный уровень накладывается при более редкой частоте.

Роль симпатической нервной системы в регуляции просвета сосудов кожи установлена киевским физиологом Вальтером А. (1842) у лягушек и французским исследователем С. Bernaurd (1851) у кроликов. Повышение активности симпатических нервов сопровождается сужением артериол (примерно на 1/3) и вен (на 1/6), а также увеличением количества циркулирующей крови.

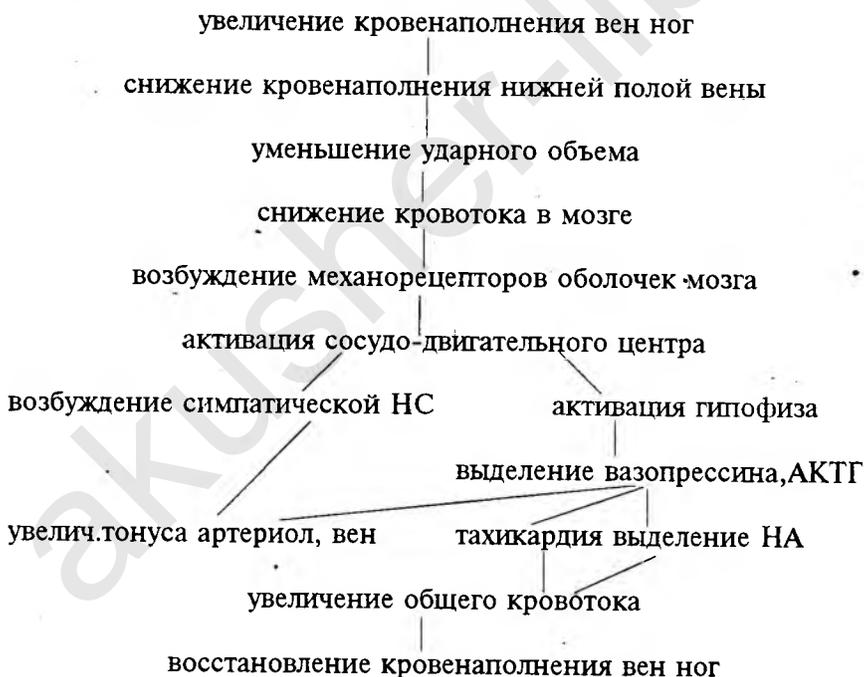
Увеличение импульсации по эффекторным волокнам парасимпатической нервной системы, расширяя сосуды, усиливает кровенаполнение региональных сосудов и кровотоков кожи лица, слизистой оболочки носа, рта и др. Выделяющимся медиатором не всегда является ацетилхолин: усиление кровотока в слюнной железе, некоторых отделах желудочно-кишечного тракта, наружных половых

органов происходит благодаря выделению брадикинина и субстанции Р.

Временное объединение деятельности различных структур - сердца, кровеносных сосудов и нейрогуморальных аппаратов регуляции сердца и сосудов - при установлении оптимального для метаболизма артериального давления называют **функциональной системой поддержания артериального давления**.

Приспособительным результатом этой функциональной системы является **оптимальное** для каждого вида деятельности человека **давление крови в крупных кровеносных сосудах** - аорте, артериях и венах. Давление в первых возрастает при систоле и снижается при диастоле, увеличивается во время вдоха и убывает во время выдоха, повышается при физической работе и психоэмоциональном напряжении и понижается при успокоении, меняется при перемене положения тела и т.д.

Переход из горизонтального положения в вертикальное сопровождается следующими изменениями в сердечно-сосудистой системе:



Изменение системного артериального давления воспринимается механорецепторами главных рефлексогенных зон кровеносных сосудов (Хаятин В.М., 1964):

Левый желудочек	Прав.желудочек	Аортальные клубочки
Дуга аорты	Левое предсердие	Каротидные клубочки от

Каротидные синусы	Прав.предсердие	Подключичные
клубочки Сонные артерии	Коронарный синус	Легочные
хемотрецепторы	Прав.подключичн.	Легочная артерия
артерия	Легочные вены	
Безымянная арт.		
Область высокого давления	Область низкого давления	
Механорецепторные зоны	Хемотрецепторные зоны	
	Бульбарный афферентный путь	

Основной принцип работы рецепторов сосудов состоит в усилении потока возбуждений в ЦНС при их стимуляции повышенным внутрисосудистым давлением и снижении этого афферентного потока возбуждений при падении давления. Этот принцип назван **минимизацией афферентации** вследствие достижения приспособительного результата (восстановления показателя внутренней среды, Анохин П.К.).

Центростремительная сигнализация от рецепторов сосудов поступает по вегетативным нервам в сосудодвигательный центр.

Сосудодвигательный центр - ядра (скопления) нейронов ретикулярной формации продолговатого и среднего мозга. Нейроны этого центра контактируют между собой так, что циркулирующие возбуждения поддерживают постоянную активность ("тонус" центра).

Одни нейроны этого центра выделяют ацетилхолин (активирующая часть ретикулярной формации), другие - НА (тормозная часть ретикулярной формации). Определенное соотношение ("равновесие") тех и других обеспечивает высокую реактивность сосудодвигательного центра: небольшое изменение поступающей сигнализации вызывает резкий сдвиг активности автономной нервной системы и изменение кровяного давления.

Афферентная сигнализация, непрерывно поступающая к сосудодвигательному центру от разных органов и тканей, подавляет его "тонус". Снижение центростремительной сигнализации, в особенности от основных рефлексогенных зон сосудов, приводит к "высвобождению" (растормаживанию, активации) сосудодвигательного центра и повышению активности автономной нервной системы, главным образом симпатического отдела. Это в свою очередь приводит к повышению деятельности сердца и тонуса сосудов, т.е. возрастанию общего кровяного давления. Такова последовательность процессов, приводящих к **прессорной реакции**.

Эти изменения разворачиваются в определенной последовательности. Первоначально усиливается артериальный приток крови к органам вследствие усиления и учащения сокращений сердца и повышения тонуса артериол. Сниженный приток крови к сердцу рефлекторно повышает тонус вен, а также кровоток в крупных венах за счет изменений дыхательных движений.

Депрессорная реакция, т.е. снижение повышенного общего кровяного давления, может возникать вследствие увеличения центростремительной сигнализации от механорецепторов области высокого давления - левого желудочка сердца, дуги аорты, каротидных синусов и др. Описанные механизмы развития прессорных и депрессорных реакций представляют собой низший уровень саморегуляции системного артериального давления.

Структуры мозга, расположенные выше сосудодвигательного центра-неокортикальные, таламические и др. - обеспечивают работу механизмов более высокого - поведенческого, психоэмоционального, условнорефлекторного - уровня саморегуляции общего кровяного давления. Эти нисходящие влияния на сосудодвигательный центр становятся ведущими по отношению к центростремительным, исходящим от сердца и сосудов. Изменяя активность сосудодвигательного центра, такие нисходящие влияния обеспечивают подготовку и выполнение человеком предстоящей деятельности. Поэтому такие влияния названы **опережающими** (Анохин П.К.).

Так, погружение в воду вызывает брадикардию, спазм сосудов кожи, некоторое уменьшение кровотока внутренних органов, уменьшение объема вен при неизменности кровотока мозга и сердца. Сходные изменения кровотока наблюдаются и перед нырянием.

Эти влияния приобрели у высших животных и человека главенствующее значение и составляют основу гипертензии (повышенного артериального давления) или даже гипертонии.

Аналогичны механизмы длительного сохранения измененного давления - возрастные, обусловленные тренировкой, гипокинезией, напряженной психоэмоциональной деятельностью и т.д. Непосредственной причиной совершенствования и ухудшения саморегуляции артериального давления являются гуморально-гормональные (например, ренин-ангиотензиновая) и генетические (в частности, изменение свойств и числа нейронов ЦНС и АНС) изменения аппарата регуляции и соответственно сердца и сосудов.

Вопросы для контроля

- 1.1 Что такое кровообращение?
- 1.2 Какова зависимость кровотока от кровяного давления у человека?
- 1.3 Какие анатомические образования входят в сердечно-сосудистую систему?
- 1.4 Перечислите факторы, обеспечивающие движение крови по артериям и по венам.
- 1.5 Приведите примеры взаимосвязи кровообращения и обновления крови.
- 1.6 Что такое быстрая и медленная адаптация кровотока к условиям среды и состоянию (двигательная активность, возраст, др.) человека?

- 1.7 Каково соотношение объема крови и емкости кровеносных сосудов у человека?
- 2.1 Как классифицируются кровеносные сосуды по строению и по функции?
- 2.2 Как проникают жидкости, растворенные вещества и клетки через стенку сплошных и окончатых капилляров, а также синусоидов?
- 2.3 Опишите различия местного (локального), органного и системного кровотока.
- 3.1 Опишите макростроение (камеры, клапаны, стенки, оболочки, крупные сосуды сердца) и микростроение сердца (ток крови в миокарде, синаптические окончания вегетативной нервной системы, чувствительные нервные окончания и мембранные рецепторы миокарда).
- 3.2 Как попадают вещества из крови в кардиомиоциты?
- 3.3 Какова причина сокращения сердца?
- 3.4 Опишите переход возбуждения в сокращение в кардиомиоците.
- 3.5 Чем отличается сокращение сердца от сокращения скелетной мышцы?
- 3.6 В чем состоят особенности метаболизма сердца?
- 3.7 Что такое кардиоцикл?
- 3.8 Почему сердце здорового человека не работает "как часы" (кардиоциклы различны)?
- 4.1 Что такое гемодинамика?
- 4.2 Каково биологическое значение высокого давления крови у человека?
- 4.3 Объясните причину пульсации кровеносных сосудов.
- 4.4 Сравните возможности электрокардиографии, ультразвукового исследования (УЗИ) сердца, ангиографии и доплерографии?
- 5.1 Каковы принципы регуляции локального, регионального и системного кровотока?
- 5.2 Укажите факторы, изменяющие кровоток в разных органах.
- 5.3 Приведите примеры рефлекторной регуляции регионального кровотока.
- 5.4 Опишите механизм регуляции и саморегуляции системного кровотока.
- 5.5 Как механизм изменения кровотока в теле человека при переходе из горизонтального положения в вертикальное, при погружении в воду, неподвижности?
- 5.6 Как и почему изменяется кровоток в теле человека при произвольном урежении дыхания и задерживании выдоха?

Глава 5. ДЫХАНИЕ

Содержание

§ 1. Дыхание - это обмен газов окружающей среды и легких, легких и жидкостей через клеточные мембраны тканей, а также внутриклеточное окисление, завершающееся выделением энергии

§ 2. Дыхательный аппарат человека - это костно-хрящевые, мышечные, эпителиальные и др. структур, выполняющие газообменные (внешнее дыхание), защитные, звукообразующие и эндокринные функции

§ 3. Внешнее дыхание - этап дыхания, или газообмен между окружающим воздухом и воздухом легких благодаря повторяющимся изменениям объема грудной клетки и легких

§ 4. Транспорт газов - этап дыхания, состоящий в перемещении O_2 и CO_2 через газы, клеточные мембраны и жидкости

§ 5. Тканевое дыхание - этап дыхания, состоящий в использовании O_2 для окисления поступающих в митохондрии органических веществ (пирувата, жирных кислот, аминокислот)

§ 6. Регуляция дыхания - нервные и гуморальные воздействия, изменяющие газообмен и окислительно-восстановительные реакции клеток

§ 1. Дыхание у человека - это обмен газов окружающей среды и легких, легких и жидкостей тела через клеточные мембраны, а также внутриклеточное окисление, завершающееся выделением энергии

Дыхание - это комплекс процессов: (а) газообмен в легких (внешнее дыхание), (б) растворение и химическое взаимодействие газов с кровью и межклеточной жидкостью и перенос газов кровью (транспорт газов жидкостями) и (в) внутриклеточное связывание кислородом электронов, образующихся при окислительно-восстановительных превращениях питательных веществ (внутреннее, или тканевое дыхание).

Химическое взаимодействие O_2 с гемоглобином (образование HbO_2) и CO_2 с Na^+ (образование $NaHCO_3$), как и растворение O_2 и CO_2 в крови создают градиент парциальных давлений этих газов по отношению к воздуху легких и газам клеток. Градиент давления является причиной проникновения газов через мембраны клеток - аэрогематический (в легких)

и гистогематический (в других тканях) барьеры.

Тканевое дыхание - компонент метаболизма тканей.

Дыхание у человека состоит из газообмена и клеточного дыхания. Газообмен у человека - последовательность циклических физико-химических преобразований O_2 и CO_2 в газовых смесях (воздух окружающей среды и легких) и жидкостях (крови и межклеточной жидкости). Газообмен пропорционален валовому обмену энергии: физическое и психо-эмоциональное напряжение повышают, а успокоение понижает его.

При газообмене O_2 извлекается из воздуха, представляющего собой газовую смесь. В окружающий воздух выделяются CO_2 , водяные пары, летучие вещества и др. Газообмен различных газовых смесей окружающего воздуха, воздуха воздухоносных путей и альвеол легких происходит за счет разницы парциальных давлений этих газов.

Благодаря большой влажной поверхности легких и движений грудной клетки и диафрагмы газообмен ускоряется. Этот этап газообмена называют внешним дыханием.

Насыщение, удержание, перенос и выделение газов кровью составляет другой этап газообмена - транспорт газов кровью.

Табл.5.1. Содержание (мл газа/100 мл крови) основных газов в артериальной (А) и венозной (В) крови (Mountcastle V., 1980)

газ	ф о р м а			
	химич.связанные		физич.растворенные	
	А	В	А	В
O_2	20,0	15,2	0,03	0,1
CO_2	46,4	50,0	2,6	3,0
N_2	0	0	0,9	0,9

Переход газов из альвеол в кровь и обратно обусловлен также разницей парциальных давлений газов. Газы в жидкостях, в том числе крови, находятся в растворенной или химически связанной форме. Объем растворенных в крови O_2 и CO_2 во много раз меньше объема химически связанных - HbO_2 и $NaHCO_3$ (табл.5.1)

Парциальное давление растворенных в плазме O_2 и CO_2 определяет объем химически связанных веществ. Поэтому обе формы содержания газов в крови взаимосвязаны: как только снижается pO_2 , уменьшается содержание HbO_2 и наоборот. Это определяет кривая диссоциации (разложения) HbO_2 и насыщения крови CO_2 .

Кроме парциального давления насыщение крови кислородом и углекислотой зависит от содержания белков в крови, рН, t^0 и др.

Клеточное дыхание - один из способов поэтапного ферментативного окисления органических питательных веществ, завершающийся выделением H_2O , CO_2 и энергии в клетках. Поэтому для того, чтобы отличить его от бытового понятия дыхание ("во сне он дышал ровно"), его называют клеточным, или тканевым (внутренним) дыханием.

Клеточное дыхание является аэробным, если происходит в присутствии O_2 , или анаэробным при отсутствии O_2 . Особенностью дыхания является постепенность, градуальность (лат. gradus - шаг) преобразований. Многочисленные небольшие перепады парциального давления обеспечивают потребности метаболизма всего организма. Транспорт O_2 и CO_2 зависит от проницаемости аэрогематического (гематопульмонального) барьера и скорости кровотока в легких.

§ 2. Дыхательный аппарат - это костно-хрящевые, мышечные, эпителиальные и др. структуры, выполняющие газообменные (внешнее дыхание), защитные, звукообразующие и эндокринные функции

Дыхательным аппаратом называют грудную клетку, мышцы, носоглотку, гортань, трахею, бронхи и легкие. Эти анатомо-гистологические структуры появились в эволюции у человека для ускорения газообмена между воздухом окружающей среды и легких, а также обмена газов между альвеолами и кровью. Дыхательный аппарат выполняет также защитные (кашель, чихание, местный иммунитет), звукообразующие и эндокринные функции.

Эпителий альвеол и эпителий кровеносных капилляров легких образуют аэрогематический барьер, через который газы воздуха обмениваются с газами крови.

Эпителий капилляров легких выделяет биологически активные вещества, меняющие свертываемость и др. свойства протекающей крови.

Легкие - паренхиматозный орган, состоящий преимущественно из эпителиальной ткани. Ячеистая структура легких образует большую (90 м^2) поверхность контакта воздуха и крови.

Сокращения и расслабления межреберных и др. скелетных мышц вызывают изменение объема грудной клетки, растяжение и спадение легких и воздухоносных путей, т.е. носоглотки, гортани, трахеи и бронхов.

Защитные рефлексы воздухоносных путей предотвращают попадание пищи в трахею при глотании, аэрозольных и др. частиц из носоглотки (чихание) или из трахеи и бронхов (кашель) в легкие. Содержащиеся в слизи воздухоносных путей антитела и биологически активные вещества препятствуют попаданию антигенов в кровь.

Функционально дыхательный аппарат делится на:

а) активную часть - исчерченные мышцы, перемещающие грудную

клетку, а также диафрагмальную мышцу, иннервируемые соматическими нервами,

б) полуактивную часть - воздухоносные пути,

в) пассивную, самостоятельно не перемещающуюся часть - легкие.

А. Грудная клетка - это подвижный костно-суставной каркас. Она образована 10 грудными позвонками, 12 парами ребер и грудиной. Ребра сочленены с позвонками и грудиной суставами и подвижны.

Изменение объема грудной клетки осуществляют межреберные, диафрагмальная и другие (рук, шеи, спины, брюшной стенки) мышцы.

Б. Воздухоносные пути - носоглотка, гортань, трахея, бронхи - это полости и трубкообразные ходы, покрытые слизью. В носовой полости, носоглотке, гортани, трахее и бронхах вдыхаемый воздух увлажняется, нагревается и очищается от крупных частиц. Последнее происходит за счет секреции слизи эпителиоцитами воздухоносных путей и движения ресничек эпителиоцитов.

Кровеносные и лимфатические капилляры, сосуды и узлы подслизистого слоя обеспечивают местный иммунитет за счет выхода в межклеточные пространства клеток крови и антител плазмы. Находящиеся в подслизистом слое макрофаги и плазмоциты, синтезирующие антитела, наполненные гистамином, серотонином, гепарином, хондроитинсерными и гиалуроновыми кислотами, ферментами и др. биологически активными веществами базофилы, лейкоциты и лимфоциты участвуют в иммунных реакциях фагоцитоза, связывания антигенов с антителами и др.

Гортань - верхний отдел дыхательной трубки - является основным органом звукообразования (голос). Гортань образована 9 хрящами, соединенными суставами и связками. Сокращения мышц гортани смещает ее по отношению к трахее и изменяет просвет. Меняющиеся воздушные потоки являются источником звуков.

Основными двигательными и чувствительными нервами гортани являются ветви блуждающих нервов. Эфферентная иннервация кровеносных сосудов и мышц воздухоносных путей осуществляется также симпатическими нервами. Чувствительные волокна блуждающих нервов получают сигнализацию не только от рецепторов мышц гортани (рецепторы растяжения), но и от механо- и хеморецепторов слизистой оболочки ее.

Попадание инородных частиц, отек, воспаление, скопление слизи и т.д. на слизистой оболочке гортани, трахеи и бронхов вызывает возбуждение рецепторов слизистой и возникновение защитных рефлексов **кашля** и **чихания**. Во время **глотания** пища не попадает в трахею благодаря сокращению мышц гортани, прикрыванию входа в трахею надгортанником, а также прерыванию вдоха.

Трахея (греч. tracheia - дыхательное горло) представляет собой трубку длиной 11-13 см и диаметром 1,5-1,8 см. Она образована 16-20 неполными хрящевыми кольцами, соединенными неисчерченными

мышцами. Продолжением трахеи являются правый и левый бронхи, каждый из которых делится на долевые, сегментарные и мелкие (диаметром до 0,5 мм). Стенка бронхов образована хрящами, эластиновыми волокнами и неисчерченными мышцами, а бронхиол - теми же элементами, за исключением хрящей. Рецепторы слизистой оболочки, также как и мышечные рецепторы трахеи, бронхов и бронхиол передают сигнализацию в ЦНС по чувствительным волокнам блуждающих нервов.

Воздухоносные пути оказывают сопротивление проходящему воздуху. Оно пропорционально тонусу неисчерченных мышц стенки воздухоносных путей, зависящего главным образом от активности блуждающих нервов. Снижение тонуса мышц воздухоносных путей происходит при активации симпатических нервов или мозговой части надпочечников. Диаметр носовых отверстий, бронхиол, ширина щели гортани увеличиваются во время вдоха и уменьшаются во время выдоха. Благодаря изменению тонуса мышц стенки воздухоносных путей они относятся к полуавтоматической части дыхательного аппарата.

В. Легкие - парный паренхиматозный орган с многочисленными полостями, специализировавшийся в эволюции для газообмена. Структурно-функциональной единицей легкого является **ацинус** (лат. acinus - гроздь). Ацинус состоит из совокупности альвеол, альвеолярных ходов и бронхиолы, образованных эпителиоцитами. Они секретируют **сурфактант** (англ. surface active agents - поверхностно активные вещества, или антиателектатический фактор) - комплекс фосфолипидов (лецитин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидил-глицерин, фосфатидилсерин, др.), триглицеридов, холестерина, протеинов (альбумин, иммуноглобулины, др.) и углеводов (глюкоза, галактоза, фукоза, гликозаминогликаны, др.). Сурфактант образует тонкий слой на внутренней поверхности альвеол, альвеолярных ходов и бронхиол и увеличивает поверхностное натяжение в 2-14 раз, предотвращая ателектаз (греч. ateles - неполный, ektasis - растягивание).

Альвеола - образованный эпителиоцитами пузырек диаметром 0,3-0,5 мм, слегка увеличивающийся при вдохе. В легких взрослого человека имеется 300-400 млн. альвеол. Общая поверхность альвеол при вдохе достигает 100 м². Снаружи альвеолы оплетены сетью тонких (диаметром 10 мкм) кровеносных капилляров. Образуется аэрогематический барьер, покрытый влагой. Поэтому газы и летучие вещества (эфирные масла, спирты, др.) диффундируют в раствор. Кровеносные капилляры образованы ветвлениями легочной артерии (несет венозную кровь от правого желудочка) и собираются в легочную вену (несет артериальную кровь в левое предсердие). К ним неосредственно примыкают капилляры бронхиолы, образованные ветвлениями несущей артериальную кровь бронхиальной артерии большого круга кровообращения.

Рис.5.1. Биологически активные вещества капилляров легких (над строкой) и образующиеся под их влиянием вещества

		карбокситрипептидил - пептидаза	
	ангиотензин I	=====	ангиотензин II
		гликозил трансфераза	
активаци- ция	глюкозамин, глюкуроновая кислота	=====	гепарин
	синтез	=====	иммуноглобулин А
		киназа	
	брадикинин	=====	неактивн. пептид :
		ингибиторы циклооксигеназы	
дезакти- вация	арахидоновая кислота	=====	простагландины E ₁ , E ₂ , F ₂
		катехол-О-метилтрансфераза, моноаминоксидаза	
	норадреналин	=====	катехолимин, адреналин
		метилтрансфераза	
	гистамин	=====	1-метилгистамин

Эпителий капилляров выделяет биологически активные вещества (карбокситрипептидилпептидаза, киназы, ингибиторы циклооксигеназы, катехол-О-метилтрансферазы, моноаминоксидаза, др.), которые ингибируют одни (брадикинин, серотонин, норадреналин, простагландины, др.) и активируют др. (рис.5.1). Поэтому проходящая через легкие кровь меняет свои свойства - свертываемость, гормональную активность, др.

Через стенку кровеносных капилляров в альвеолы, альвеолярные ходы и бронхиолы проникают иммуноглобулины Ig A и протеазы, расщепляющие коллаген. Из лимфатических капилляров в межклеточные пространства выходят макрофаги, захватывающие попавшие в альвеолы инородные частицы и фагоцитируют их.

Снаружи легкие покрыты серозной оболочкой - плеврой (греч. pleura - ребро, бок). Покрывающий легкие листок (висцеральный, внутренний) в области средостения переходит на внутреннюю поверхность грудной клетки и диафрагму, образуя другой (париетальный, наружный) листок.

Между внутренним и наружным листками плевры образуется пространство - **плевральная полость**, заполненная плевральной жидкостью. Плевральные полости правого и левого легких разделены средостением.

Плевра - однослойная, ворсинчатая, бугристая поверхность ворсинчатых эпителиоцитов, расположенных на соединительнотканной основе. Микроворсинки увеличивают поверхность обмена жидкостью между межклеточными пространствами и плевральной полостью.

Плевральная жидкость - поступающий в плевральную полость трансудат париетальной межклеточной жидкости, абсорбируемый висцеральной плеврой. Скорость трансудации жидкости в плевральную полость 100 мл/час, скорость поступления жидкости в кровеносные капилляры - до 300 мл/час, в лимфатические капилляры 20 мл/час. Частицы из плевральной полости удаляются преимущественно в лимфатические капилляры париетальной плевры.

Воздуха в плевральной полости нет потому, что давление в плевральной полости намного ниже суммы парциальных давлений газов крови: $706 \text{ мм рт.ст.} = p_{\text{H}_2\text{O}} 47 + p_{\text{CO}_2} 46 + p_{\text{N}_2} 573 + p_{\text{O}_2} 40$.

Важность плевральной полости для дыхания не совсем ясна. Известно, что после удаления плевры у больных дыхательные объемы практически не меняются (Gaensler E.A., 1965). У африканских и азиатских слонов ее нет (замещена соединительной тканью, Agostoni E., 1972).

§ 3. Внешнее дыхание - этап дыхания, или газообмен между окружающим воздухом и воздухом легких благодаря повторяющимся изменениям объема грудной клетки и легких.

Газообмен в легких начинается с первого вдоха новорожденного. Родовой стресс является причиной расправления легких, почти наполовину заполненных околоплодной жидкостью. Последующие движения грудной клетки, расправление кровеносных и лимфатических капилляров легких при первом вдохе, циркуляция крови в малом круге кровообращения приводят к постепенному удалению околоплодной жидкости из легких. Расправлению альвеол способствует секреция сурфактанта. Расправление легких вызывает падение внутриплеврального давления. Это облегчает венозный кровоток.

Газообмен между окружающей средой и легкими происходит периодически, подобно насосу. Наполнение и удаление воздуха из легких, несмотря на высокую эластичность легких, осуществляется с инерцией. Эластическая тяга легких препятствует поступлению воздуха в легкие и облегчает удаление его из легких.

Вдыхаемый воздух даже при самом глубоком вдохе лишь наполовину заполняет легкие. После глубокого выдоха в легких остается почти треть находящегося в них воздуха. Заполняющая воздухоносные пути газовая

смесь затрудняет газообмен. Диффузия газов между легкими и кровью происходит непрерывно, но резко усиливается во время систолы и снижается во время диастолы.

Измерение жизненной емкости, вентиляции легких и др. показателей внешнего дыхания производится путем спирографии.

Грудная клетка и дыхательные мышцы работают как газовый насос, фазами цикла которого являются вдох и выдох.

Для газообмена легкие должны быть расправлены. Легкие плода на 40% заполнены околоплодной жидкостью, менее щелочной и более вязкой, чем внутриклеточная жидкость.

Расправление легких и наполнение воздухом альвеол происходит при первом вдохе новорожденного. Расправление легких при первом вдохе обусловлено увеличением объема грудной клетки.

Причиной первого вдоха являются активация ретикулярных структур (дыхательного центра) мозга, вызванная повышением содержания CO_2 в крови ребенка во время родов, механическими, температурными и другими раздражениями (родовой стресс).

Во время первого вдоха расправляются кровеносные и лимфатические сосуды легких и начинается кровообращение в легких. Благодаря дыхательным движениям, кровотоку и лимфотоку околоплодная жидкость покидает легкие через лимфатические и кровеносные капилляры.

Внутриплевральное давление при первом вдохе понижается и становится ниже атмосферного на 4-6 мм рт.ст. Это усиливает обмен плевральной жидкости. Последующие вдохи сопровождаются небольшим понижением внутриплеврального давления. Отрицательное внутриплевральное давление и его колебания при вдохе и выдохе поддерживают венозный кровоток.

Соединительнотканые волокна, кровеносные и лимфатические сосуды, нервы, кровоток и лимфоток, жесткость воздухоносных путей и т.д. препятствуют расправлению легких при вдохе. Эту силу сопротивления легких, препятствующую их расправлению, называют эластической тягой.

Она обратно-пропорциональна растяжимости легких C (англ. compliance-податливость) = $V/P = 0,23$ л/см водн.ст., где V легочный объем, P -легочное давление.

С возрастом эластическая тяга понижается вследствие потери эластичности легких. Внутриплевральное давление уменьшается. Возможность спадения легких повышается. У пожилых газообмен в легких ухудшается также в результате снижения сократительных свойств сердца и уменьшения кровотока в малом круге кровообращения.

Повторяющаяся последовательность физиологических процессов внешнего дыхания называют дыхательным циклом. Он состоит из вдоха и выдоха. Иногда вдоху предшествует пауза.

Спокойный вдох (инспирация) происходит благодаря координированному сокращению наружных межреберных мышц и диафрагмальной мышцы за счет увеличения импульсации, поступающей к ним по соматическим нервам из спинного мозга. **Спокойный выдох (экспирация)** происходит при расслаблении межреберных мышц и диафрагмы вследствие снижения активности определенных структур головного и спинного мозга и урежения импульсации по соответствующим эфферентным соматическим нервам.

Усиленный (ускоренный и увеличенный) вдох происходит при сокращении не только межреберных и диафрагмальной мышц, но и мышц спины, груди, шеи и др. **Усиленный (форсированный) выдох** происходит при сокращении внутренних межреберных мышц, мышц брюшной стенки, спины, шеи и др.

Расправление легких неравномерно: у стоящего и сидящего человека нижние участки легких расправляются лучше, чем верхние, а мелкие альвеолы хуже, чем крупные.

Значительную поправку в растяжимость легочной ткани вносит сурфактант: он не только увеличивает поверхностное натяжение альвеол, но и повышает их способность к растяжению (антиателектатический эффект, от лат. atelectasis: ateles - неполный, ektasis - растягивание). Благодаря сурфактанту при увеличении воздушного потока на вдохе происходит 3-4 кратное сравнительно с покоем снижение сопротивления.

Тип, или паттерн (англ. pattern- образец) дыхания соответствует оптимальной вентиляции и минимальным энергозатратам на дыхание.

Легочная вентиляция - объем воздуха, проходящего через легкие за единицу времени. Легочная вентиляция $V = V_t \cdot f$, где V_t - дыхательный воздух, f - частота дыхания. Более точно газообмен в легких выражает **альвеолярная вентиляция** $V_a = V - V_d$, где V_d - объем "мертвого" (вредного) пространства воздухоносных путей, не участвующих в газообмене (около 150 см³).

Оптимальным является определенное соотношение частоты дыхания и дыхательного воздуха (табл.5.2).

Табл.5.2. Показатели внешнего дыхания при величине альвеолярной вентиляции 6 л/мин (Бреслав И.С., 1983)

дыхат.объем, л	частота дыхания, цикл/мин	легочн.вентиляция, л/мин
0,4	30	12
0,6	15	9
0,8	10	8

Особенностью внешнего дыхания является широкий диапазон изменений его работы, в частности при звукообразовании (речь,

пение). Это указывает на относительную независимость внешнего дыхания от транспорта газов и внутреннего дыхания.

Измерение объемов (спирометрия, лат. *spirare* - дышать, *metrare* - измерять) вдыхаемых и выдыхаемых газовых смесей ("воздуха") показывает следующее:

а. объем вдыхаемого и выдыхаемого воздуха почти равны (дыхательный объем),

б. лишь наполовину обновляется воздух в легких даже при максимально глубоком вдохе, т.е. дыхательном объеме + дополнительном объеме ($7,2л/4,1л = 1,8$),

в. даже при максимальном выдохе (дыхательный объем + резервный объем) в легких остается 1,5 л воздуха (остаточный объем),

г. при каждом дыхательном цикле спокойного дыхания обменивается лишь 1/20 часть воздуха легких ($7,2л/0,5 \cdot 0,15 = 20,6$),

д. дыхательные движения могут происходить при большем или меньшем содержании воздуха в легких (инспираторное в первом случае и экс-пираторное во втором). Показателем газообмена между окружающей средой и легкими является легочная вентиляция: $V = V_t \times f = 500 \times 16 = 8000$ мл/мин, где V_t - дыхательный объем, f - частота дыхания.

Вдыхаемый воздух даже при максимальном вдохе не достигает альвеол: препятствием является заполняющий воздухоносные пути воздух. Разница составов вдыхаемого, выдыхаемого и альвеолярного воздуха приведена в табл. 5.3.

Табл.5.3. Парциальное давление газовых смесей (мм рт.ст.)

газ	вдыхаемый	выдыхаемый	альвеолярный
O ₂	158	116	100
CO ₂	0,3	32	40
H ₂ O	5,7	47	47
N ₂	596	565	573

Состав альвеолярного воздуха поддерживается с одной стороны альвеолярной вентиляцией, а с другой - диффузией газов между альвеолами и кровью. Небольшая скорость диффузии газов в альвеолах особенно проявляется при частом дыхании: объем мертвого пространства возрастает, альвеолярная вентиляция падает.

Расчет истинного альвеолярного пространства производится по содержанию CO₂ в конце выдоха: $V_d = V_{CO_2} \cdot 100 / \%CO_2$

Величину диффузии газов между кровью и альвеолами можно измерить методом "одиночного вдоха". Для этого вдыхают CO и задерживают дыхание на 10 с. Измерив (например, с помощью инфракрасной спектрометрии) содержание CO во вдыхаемом и

выдыхаемом воздухе, рассчитывают скорость удаления CO за это время. Предварительно измеряют легочный объем. Диффузия CO в кровь при покое у здорового человека составляет 25 мл/мл \times мм рт.ст.

Рассчитать время полного обмена воздуха в легких можно, если учесть жизненную емкость легких ($V_{жел}$), дыхательный (V_d), остаточный (V_o) объемы и объем вредного пространства ($V_{вп}$), а также продолжительность дыхательного цикла ($t = 60 \text{ с/}f = 60 \text{ с/}15 = 4 \text{ с}$):

$$[V_{жел}/V_d - V_{вп}] \cdot t.$$

При спокойном дыхании здорового человека полный обмен воздуха в легких происходит за: $[3500/500 - 150] \times 4 = 3500/350 \times 4 = 40 \text{ с}$. Однако это идеальный вариант, не учитывающий ряда факторов (изменение объема вредного пространства при частом дыхании, неравенство объемов вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, др.).

Главным из них является диффузия газов между альвеолами и кровью. Оптимальное время для перехода O_2 в кровь (он диффундирует гораздо медленнее, чем CO_2) составляет около 2 с.

Одним из способов укорочения времени полного обмена воздуха в легких является носовое дыхание. При этом происходит небольшое урежение дыхания, уменьшение объема вредного пространства, улучшение распределения сурфактанта в легких, повышается антиагглютирующее давление.

Вместе с тем, носовое дыхание составляет почти половину сопротивления воздушному потоку (табл.5.4).

Носовое сопротивление зависит от кровенаполнения слизистой носа, меняющегося на 20-80% каждые 0,5-6 часов (в среднем 3-4 часа, Weir, 1979). Тонус кровеносных сосудов носа зависит от активности симпатических нервов звездчатого узла. Изменение проходимости носовых ходов проявляется не столько в увеличении или снижении общей ее величины, сколько в смене направлений потоков воздуха через правую и левую ноздрю.

Табл.5.4. Сопротивление(%) воздухоносных путей человека

полость	вдох	выдох
нос	53,7	38,5
гортань	13	13
трахея, бронхи	28,8	46,6

Табл.5.5. Растворимость газов (мл газа/100 мл жидкости/атм) при 37° С (Mountcaste V.B., 1980)

газ	вода	плазма	кровь
O_2	2,4	2,1	2,4
CO_2	56,7	51,5	-
N_2	1,2	1,2	1,3

Общая работа дыхания в состоянии покоя составляет около 2% от основного обмена. При работе происходит углубление дыхания, ускорение выдоха за счет активации соответствующих дыхательных мышц и др. Величина энергозатрат на дыхание может достигать 20%

№ 4. Транспорт газов - этап дыхания, состоящий в перемещении O_2 и CO_2 через клеточные мембраны, газы и жидкости

Перемещение газов через клеточные мембраны, переход их из газовых смесей в жидкости и перенос газов кровью происходит под влиянием разницы парциальных давлений каждого из них (p_{O_2} , p_{CO_2} , p_{N_2} , p_{H_2O}). В жидкости, например крови, кислород и углекислый газ переходят в химически (хотя и непрочно) связанные формы - оксигемоглобин и гидрокарбонат. Количество связываемого кровью O_2 и CO_2 зависит не только от парциального давления этих газов, но и содержания и свойств гемоглобина (HbF , HbA , HbA_2), состава плазмы крови и др. Проходя капилляры, артериальная кровь отдает тканям лишь 40% содержащегося в ней O_2 . Движение газов через мембрану клетки сопровождается перемещением ионов K , Cl , др., а также воды, что приводит к изменению объема клеток крови.

Транспорт кислорода и углекислоты - это непрерывная взаимосвязанная цепь процессов диффузии газов через стенку кровеносного капилляра и эпителиоцит альвеолы, растворение и образование химических соединений, перенос их кровью и переход через стенку кровеносного капилляра в ткани.

Количество O_2 , удерживающегося в единице объема крови, называют **кислородной емкостью**. У человека она невелика - около 0,2л кислорода в 1 л крови. Этого количества достаточно, чтобы поддерживать тканевое дыхание в течение 3-4 мин.

Перенос кислорода осуществляется преимущественно в виде оксигемоглобина, т.е. химически связанной формы HbO_2 . Растворенный в плазме крови O_2 поступает в эритроциты и связывается с Hb . Однако связь гемоглобина с O_2 непрочно. Ее изображают в виде обратимой реакции $Hb + O_2 \rightleftharpoons HbO_2$. Кислород переходит через аэрогематический барьер хуже, чем CO_2 . Основная причина этого - пониженная растворимость O_2 в жидкостях сравнительно с CO_2 . **Гемоглобин** - сложный белок с ММ 64500 (проникает через гемато-ренальный барьер и появляется в моче), на 96% состоящий из белка глобина (428 аминокислот) и небелковой (простетической) части гема (железопротопорфирин).

Гемоглобин крови взрослого человека состоит из гемоглобина А (содержит 2a и 2b -цепи, составляет 95-98% всего гемоглобина, название образовано от начальной буквы англ.adult-взрослый), его фракции гемоглобина A_2 (2 a и 2 d -цепи, составляет 2-2,5%), гемоглобина F (2 a и 2 g -цепи, 2-0,1%, от англ.foetus-плод), метгемоглобина $HbCO$ и др.

Ключевую роль в свойствах гема и образованного им гемоглобина играет Fe^{++} . При отравлении ядами (CO , фенацетин, кодеин, др.) Fe^{++} становится Fe^{+++} и теряет способность связывать O_2 .

Количество и скорость связывания O_2 с гемоглобином эритроцитов пропорциональны величине парциального давления кислорода. Однако эта зависимость не линейна: кривая имеет S-образную форму, т.е. зависимость содержания O_2 и оксигемоглобина в эритроците от парциального давления O_2 значительно ниже при малых и больших, чем при средних значениях парциального давления O_2 . **Сатурационная** (лат. saturatio - насыщение) **кривая** O_2 показывает, что полного 100% насыщения крови кислородом не происходит. Венозная кровь содержит почти 60% HbO_2 , т.е. переходя из артерии в вены, кровь отдает лишь 40% O_2 .

Свойства гемоглобина, в частности его способность связывать O_2 усиливается при некотором увеличении рН крови, уменьшении осмотического давления (возрастании содержания воды) плазмы крови и др.

Транспорт CO_2 характеризуется в основном теми же закономерностями, что и перенос O_2 . Однако основная часть CO_2 переносится в виде иона HCO_3 плазмой крови.

Транспорт CO_2 как и перенос O_2 зависит от парциального давления газа. Однако значение этого фактора несравненно меньше: разница парциальных давлений CO_2 в артериальной и венозной крови составляет всего 8 мм рт.ст. (48-40) и существенным образом не отражается на содержании CO_2 в плазме.

Поступающий из тканей в венозную кровь CO_2 претерпевает следующие изменения: около 95% проникают в эритроцит с образованием ионов HCO_3 (80%), карбгемоглобина (10%) и H_2CO_3 (5%). Остальные 5% CO_2 образуют H_2CO_3 . Почти половина ионов HCO_3 выходит из эритроцитов в плазму вместе с ионами К.

Значение эритроцитов в транспорте CO_2 состоит в том, что содержащийся в эритроцитах и практически во всех клетках фермент **карбоангидраза** ускоряет почти в 10000 раз гидратацию CO_2 . Главным источником ионов HCO_3 плазмы являются эритроциты, несмотря на то, что CO_2 проникает во все клетки крови. Это определяется тем, что эритроцитов почти в 500 раз больше, чем других клеток крови.

Объем клеток крови изменяется при переходе их из артериального в венозный отдел капилляров: перед капиллярами размеры клеток уменьшаются, после капилляров - увеличиваются. Это зависит от поступления в клетки крови иона Cl и воды в венозном отделе капилляра и поступлением в них воды в артериальном отделе. Таким образом, значение эритроцитов в транспорте углекислого газа почти столь же велико, как и для переноса кислорода.

Основная масса углекислого газа выделяется легкими. Почки выделяют в 100 раз меньше нелетучих кислот - за одни сутки 100 мгэкв. Поэтому легочная вентиляция и транспорт углекислого газа имеют важное значение для поддержания кислотно-щелочного состояния плазмы крови.

Гемоглобин эритроцитов является центральным элементом во взаимосвязи транспорта кислорода и углекислого газа. В каждый момент в эритроцитах содержатся разные формы гемоглобина. Причем, если увеличивается содержание одного вида соединений Hb (кроме NaCO), например оксигемоглобина, то соответственно уменьшается содержание другого, например карбоната гемоглобина. Достаточно подробно исследованы и стали классическими эффекты зависимости содержания карбоната гемоглобина от парциального давления кислорода (Haldane), оксигемоглобина от pH (Bohr), оксигемоглобина от парциального давления углекислого газа (Вериго Б.Ф.).

Биологическое значение этих эффектов состоит в том, что в кровеносных капиллярах выход кислорода из эритроцитов в ткани способствует высвобождению из тканей и захвату углекислого газа кровью, особенно при мышечной работе и при закислении крови.

§ 5. Клеточное (внутреннее) дыхание - это использование кислорода для окисления поступающих в митохондрии органических веществ и удаления из клетки избытка CO_2

В клетках кислород используется для пополнения запасов макроэргических соединений (во всех клетках - АТФ; в миоцитах, и креатинфосфат), а также постепенного ферментативного расщепления органических молекул до углекислого газа и воды. Клеточное дыхание составляет основную, заключительную часть метаболизма клетки: начальные стадии расщепления углеводов, жиров или белков происходят без участия кислорода, за счет запасенных молекул АТФ. Пополняются запасы высокоэнергетической АТФ при соединении фосфатной группы с АДФ (аэробное фосфорилирование) на внутренней поверхности мембран митохондрий.

Одни клетки (нейроны, эпителиоциты, др.) не имеют запасов кислорода и требуют непрерывного его поступления, другие (миоциты) имеют некоторые запасы кислорода (в виде миоглобина). Снижение поступления кислорода в мышечные клетки вызывает отцепление кислорода от миоглобина.

Клеточное дыхание является основным этапом дыхания. Оно состоит из использования O_2 для преобразования углеводов, жиров и белков, поступающих в митохондрии клеток, и удаления образовавшегося избытка CO_2 . Эти преобразования субстратов осуществляется путем:

1. дегидрирования с участием ферментов дегидрогеназ,
2. декарбоксилирования с помощью декарбоксилаз,
3. окислительного фосфорилирования (перенос e^- и H^+ с помощью цитохромов и ферментов).

Поступающий в клетки кислород участвует в:

а. прямом окислении углеводов, жиров и белков молекулярным кислородом,

б. восстановлении веществ-акцепторов водорода, образовавшегося при окислительно-восстановительных реакциях дегидрирования,

в. переносе электронов(e^-) при окислении веществ (переход восстановленного Fe^{++} гема цитохромов в окисленное Fe^{+++} , др.) Прямое окисление молекулярным кислородом веществ происходит в клетках редко, потому что при температуре тела течет медленно и малоэффективно.

Непрямое окисление углеводов, жиров и белков происходит поэтапно и резко ускоряется за счет катализаторов - ферментов дегидрогеназ (оксиредуктаз). Катализируемая реакция состоит из связывания водорода одного вещества (дегидрирование) и переноса его на другое.

Дегидрогеназы состоят из белка (апофермента) и небелкового кофермента. Наиболее важными для связывания кислородом водорода и e^- -коферментами (коэнзимами) являются НАД (никотинамидадениндинуклеотид), НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат), их восстановленные формы НАДН и НАДФН, флавопротеиды (коферменты рибофлавина), порфириновые коферменты (входящие в состав ферментов цитохромов) и тиаминдифосфат (кокарбоксилаза), который осуществляет окислительное фосфорилирование пировиноградной кислоты (метаболита глюкозы).

Одним из коферментов утилизации CO_2 в клетке (карбоксилирование, т.е. встраивание CO_2 в органическое соединение с образованием группы COO^-) является биотин.

Извлечение энергии из веществ начинается без непосредственного участия кислорода в цитоплазме и называется субстратным **фосфорилированием**, т.е. включением H_3PO_4 в др. соединения. Используемый для получения энергии субстрат зависит от типа клетки: нейроны могут использовать только глюкозу, миоциты глюкозу, жиры и белки.

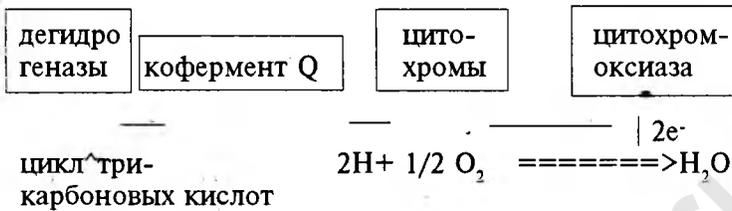
Начальное фосфорилирование глюкозы - гликолиз (молочнокислое брожение) - малоэффективно: используя 2 молекулы АТФ в результате образуется всего 4 молекулы АТФ, а кроме того НАДН и H^+ . Для восстановления последних нужен кислород.

Непрерывный ферментативный цепной процесс окисления поступающих в клетку питательных веществ - пирувата, жирных кислот и аминокислот - осуществляется на внутренней поверхности митохондрий клетки. Эта цепь процессов называется **окислительным фосфорилированием** и происходит с участием цитохромов. По существу окислительное фосфорилирование предстает собой перенос H^+ (протона) и e^- от одного кофермента дегидрогеназ к другому и окисление их до воды (редко H_2O_2) на конечном этапе.

Цитохромы - это белковые ферменты с протетической группой, содержащей Fe (геминовая, как у гемоглобина) или Cu (цитохромок-

сидаза). В переносе H^+ и e^- принимает участие и кофермент Q (убихинон, рис.5.1).

Рис.5.1. Дыхательная цепь мембраны (■) митохондрий. Горизонтальными стрелками обозначено направление переноса H^+ и e^-



Окислительное фосфорилирование сопряжено (взаимосвязано) с синтезом АТФ из АДФ. Поэтому изменение течения одного процесса отражается на другом. Так, повышение концентрации тироксина, гормона роста, глюкагона, жирных кислот активизирует клеточное дыхание и истощает запасы АТФ.

Разобщение окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ в клетках жировой ткани происходит при значительном охлаждении тела человека и зимней спячке животных.

Образующаяся при окислительном фосфорилировании энергия идет не на синтез АТФ, а на продукцию тепла. Различные этапы окислительного фосфорилирования подавляются избытком CO , NO , H^+ , цианидами, барбитуратами, антибиотиками и др. клеточными ядами. Образующийся при гликолизе и последующих превращениях веществ CO_2 карбоксилируется или удаляется в виде HCO_3^- .

Непрерывность тканевого (клеточного) дыхания обеспечивается постоянным поступлением (диффузией) кислорода из кровеносных капилляров в межклеточную жидкость, клетку и митохондрии. Основной причиной потока кислорода в клетку является избыток парциального давления O_2 в крови и межклеточной жидкости. В органах с высоким метаболизмом (миокарде, головном мозге, печени, почках) минимальное парциальное давление кислорода составляет около 1 мм рт.ст. (133,3 Па). Падение этой величины ниже указанного уровня приводит к резкому ослаблению потока O_2 в клетку и накоплению H^+ и e^- . Это в свою очередь вызывает изменение направления метаболических реакций вплоть до перерождения клетки (в случае фосфорилирования гистона H_1 , являющегося стимулом для начала митоза).

Мышечные ткани приспособлены для быстрого активирования. Они способны быстро и даже заблаговременно усиливать кровоток и имеют некоторый запас кислорода, обратимо связанного с миоглобином. Это похожий на гемоглобин пигмент синтезируется в митохондриях миоцитов.

Миоглобин миокарда обеспечивает клеточное дыхание при недостаточном притоке O_2 во время напряженной деятельности сердца. В миокарде миоглобина содержится около 4 мг/г. 1 мг миоглобина связывает около 134 мол кислорода, а в 1 г ткани может запастись 5-10 мл O_2 , т.е. достаточного для 3-4 с полного прекращения кровотока.

Миоглобин начинает отщеплять O_2 при pO_2 10-15 мм рт.ст. Тем не менее продолжающаяся высокая клеточная активность приводит к недостатку кислорода в ткани гипоксии.

Кислородная задолженность (долг) есть количество кислорода, необходимое для восстановления нормальной функции ткани после гипоксии. У нетренированных кислородный долг может составлять 10л, у тренированных - достигает 20 л кислорода.

Недостаток кислорода в ткани стимулирует расщепление глюкозы и накопление молочной кислоты (лактата). Развивается тканевый ацидоз, т.е. закисление межклеточной жидкости.

Повторяющиеся и продолжительные гипоксия и ацидоз стимулируют митоз (благодаря активации фосфорилирования гистона H1) клеток или увеличение размеров клеток (гипертрофию).

§ 6. Регуляция дыхания - нервные и гуморальные воздействия на газообмен и клеточное дыхание

Регуляция дыхания происходит под влиянием изменений внешней и внутренней среды человека. Она осуществляется нервным и гуморальным путем на уровне клетки, органа и всего организма. Дыхание в клетках и органе регулируется путем изменения: 1. активности ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях, 2. кровотока в ткани и органе. Значительные и продолжительные сдвиги газового состава крови активируют хеморецепторы сосудов и структуру ЦНС и изменяют внешнее дыхание.

Поддержание постоянства газового состава крови осуществляется путем саморегуляции. В этой регуляции участвуют не только органы газообмена, но и сердечно-сосудистая система, кровь и др. Динамическое взаимодействие различных органов, направленное на сохранение газового состава крови, называют функциональной системой дыхания.

Регуляции дыхания направлена на обеспечение жизнедеятельности человека в изменившихся условиях.

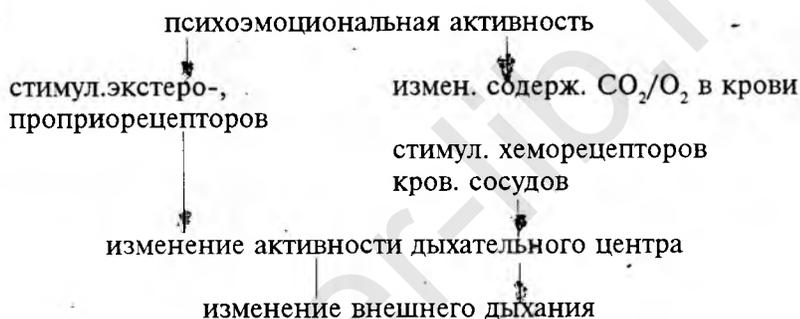
Внешнее дыхание изменяется под влиянием сдвигов внешней и внутренней среды человека. Такие изменения называют **регуляцией по отклонению**.

Активация мышц дыхательного аппарата под влиянием сигналов о предстоящих сдвигах среды (типа условных рефлексов), психоэмоциональной активности, речи, др. есть **регуляция по возмущению**.

Газообмен меняется вследствие активации определенных структур ЦНС и изменения импульсации соматических нервов дыхательного аппарата. Окружающая среда достаточно сильно меняется, если человек попадает в кабину пассажирского самолета, выходит на улицу с интенсивным движением транспорта, оказывается на территории металлургического завода и т.д.

Внутренняя среда, активность тканей и утилизация O_2 изменяется при выполнении физической работы, успокоении, речи, пении, психоэмоциональном напряжении и т.д. Ожидание начала соревнования, встречи, экзамена усиливают газообмен. Известие об отмене предстоящей неприятности вызывает "вздых облегчения" (Анохин П.К.).

Последовательность развертывания событий такова:



Регуляция внешнего дыхания - начальный этап приспособления к необычной окружающей газовой среде. За этим следуют **саморегуляция дыхания**, восстанавливающая нарушенный гомеостаз. Причинами изменения внешнего дыхания являются отклонения от привычного состава или содержания веществ в окружающем воздухе. Это могут быть изменения содержания O_2 , CO_2 , N_2 , паров H_2O в воздухе или появление примесей в виде NO_2 , SO_2 , SO_3 , CO , углеводородов, пыли, дыма, аэрозолей и т.д.

Перепады давления окружающего воздуха вызывают увеличение или снижение разницы парциальных давлений O_2 и CO_2 альвеолярного воздуха и плазмы крови, протекающей через сосуды альвеол. Вследствие этого небольшое повышение атмосферного давления улучшает газообмен в легких, понижение - ухудшает.

Повышение CO_2 или снижение pO_2 в крови стимулирует хеморецепторы кровеносных сосудов, в особенности основных рефлексогенных зон. Поступающая от них в ЦНС импульсация возрастает. Основными участками кровеносных сосудов, в стенках которых расположены хеморецепторы, реагирующие на изменение концентрации газов в крови, являются правая и левая сонные артерии и аорта. От этих рефлексогенных зон импульсация по языкоглоточным и блуждающим нервам поступает в дыхательный центр.

Дыхательный центр - сеть нейронов серцевины моста и продолговатого мозга, составляющих часть ретикулярной формации. Эти нейроны связаны между собой отростками и синапсами так, что возбуждения периодически охватывают одну (экспираторную) часть нейронов дыхательного центра, которая подавляет постоянно активированную другую (инспираторную) часть нейронов. Соотношение продолжительности активности экспираторной и инспираторной частей дыхательного центра определяет время выдоха и вдоха. Глубина дыхания меняется пропорционально продолжительности фаз дыхательного цикла и степени активации того и другого отдела дыхательного центра.

Нейроны дыхательного центра больше, чем другие нейроны чувствительны к изменению $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ и pH в спинномозговой жидкости. Однако эти влияния появляются при значительных сдвигах содержания газов в крови: при небольших сдвигах концентрации газов в крови сигнализация об этом в дыхательный центр идет от хеморецепторов сосудов.

Большинство нейронов дыхательного центра является холинергическими. Активность этих нейронов подавляется эфирами, алкоголем, опиатами, простагландинами, некоторыми гормонами и др. и активируется адреналиноподобными веществами, проникающими через гематоэнцефалический барьер.

Регуляция внешнего дыхания более подвижна сравнительно с транспортом газов кровью. Небольшое изменение психоэмоционального состояния (счет в уме, прослушивание речи, пение, декламация, др.) вызывает учащение дыхания, укорочение вдоха, инспираторный тип дыхания.

Неприятные резкие запахи (нашатырь, амилнитрит, хлороформ, др.) вызывают задержку дыхания. Внезапный раздражитель (звук, свет, изменение положения тела или его частей - если человек оступился) меняет ритм дыхания.

Однако существенного влияния на газообмен такие кратковременные изменения внешнего дыхания не оказывают. Биологическое значение этих изменений внешнего дыхания сводится к осознанию действующего стимула за счет смены "обычной" импульсации от дыхательного аппарата на новую и активации ретикулярных структур и высших отделов головного мозга (Урываев Ю.В., Зверев Ю.П., 1991).

Внутреннее (клеточное) дыхание зависит от потребности ткани в O_2 . Усиление активности ткани приводит к местной гипоксии. Она сопровождается увеличением продуктов метаболизма, имеющих кислую реакцию (ацидоз).

Потребление кислорода некоторыми клетками изменяется под влиянием специфических метаболитов: нейронами и миоцитами - ионов K и Ca, кардиомиоцитов - и аденозина.

Эти факторы приводят к увеличению локального газообмена. Поскольку артериальная кровь содержит около 97% O_2 , увеличения оксигенации крови за счет гипервентиляции при функциональной тканевой гипоксии не происходит.

Основным способом увеличения локального газообмена при функциональной гипоксии является возрастание притока O_2 за счет увеличения количества функционирующих капилляров (Крог А.) и расширения артериол.

Местная гипоксия, вызванная активацией ткани, не сопровождается усилением общего кровотока и увеличением легочной вентиляции до тех пор, пока в крови не произойдет значительного сдвига pO_2 (с 100 мм рт.ст. до 80-60 мм рт.ст. в артериальной крови).

Сильная гипоксия возникает при одновременной активации большой массы тканей и органов. Подобным образом разворачивается реакция на избыток CO_2 .

Все этапы дыхания - внешнее и внутреннее, транспорт газов кровью, осуществляющиеся на клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях, образуют функциональную систему поддержания газового состава организма. Деятельность ее направлена на восстановление оптимальных для метаболизма газовых показателей внутренней среды человека.

Метаболизм постоянно выводит эту функциональную систему из равновесия: разрушение эритроцитов изменяет содержание гемоглобина, связывающего газы крови, желудок выделяет в кровь ионы H , поджелудочная железа выводит в кровь ионы OH , изменения кровотока в органах уменьшают и увеличивают количество поступающего к тканям O_2 и т.д.

Функционирующие самостоятельно органы и ткани - сердце, кровеносные сосуды, легкие, грудная клетка, дыхательные мышцы, желудочно-кишечный тракт, почки и др. - объединяются для удержания газовых показателей внутренней среды на оптимальном уровне в единую функциональную систему.

Объединение самостоятельно функционирующих морфологических структур в систему происходит после того, как локальные (региональные и органные) механизмы саморегуляции газовой среды достигают определенного напряжения. Небольшое снижение pO_2 (40-45 мм рт.ст.) в альвеолярном воздухе ведет к резкому нелинейному увеличению легочной вентиляции.

Почки восстанавливают газовый гомеостаз за счет выделения преимущественно HCO_3 за сутки 100 мг-экв.), а легкие - за счет выделения CO_2 (10000 мг-экв за сутки).

Саморегуляция внешнего дыхания, восстанавливающая состав альвеолярного воздуха, избыточное растяжение легких, др., более динамична сравнительно с гуморальной и измеряется секундами. Смена фаз дыхания происходит с участием разных механизмов. Так, при

спокойном дыхании вдох сменяется на выдох и наоборот за счет автоматии дыхательного центра. При форсированном дыхании такая смена происходит за счет обратной связи - учащения импульсации по соматическим нервам от рецепторов растяжения дыхательных мышц и импульсации по вегетативным нервам от рецепторов растяжения легких.

Изменения дыхания человека при подъеме на определенную высоту над уровнем моря вызываются падением давления воздуха и его компонентов. На высоте 3000 м парциальное давление O_2 становится равным pO_2 в венах и диффузия кислорода через стенку альвеол прекращается. Если человек находится при указанном парциальном давлении кислорода более 30 с (время кругооборота крови), то происходит снижение содержания O_2 в крови (гипоксия). Однако внешнее дыхание изменяется только после достаточно сильного снижения pO_2 , которое воспринимается хеморецепторами кровеносных сосудов или сосудодвигательного центра.

Пребывание человека на некоторой высоте над уровнем моря вызывает симптомы **высотной болезни** ("горной") - головокружение, слабость, тошноту, др. Эти симптомы появляются не только в результате снижения pO_2 , но и pCO_2 . Понижение pCO_2 ведет к гипокапнии и снижению возбудимости дыхательного центра, уменьшению легочной вентиляции и еще большей гипоксии.

Жители горных районов Грузии, Армении, Азербайджана, Перу, Чили, Аргентины, Китая, Индии и др., а также приезжие приспособляются (акклиматизируются) к пониженному атмосферному давлению. Акклиматизация к пониженному атмосферному давлению выражается в повышении содержания эритроцитов в крови (на 2-3 день пребывания), снижении сродства (аффинности) гемоглобина к кислороду, перераспределении кровотока и т.д.

Снижение атмосферного давления при изменении погоды, попадании человека в местности, расположенные ниже уровня моря или погружении в воду вызывают иные изменения внешнего дыхания. Дыхание в первых случаях меняется вследствие затруднения диффузии газов через стенку альвеолы и сдвиге содержания газов в крови, который стимулирует сосудистые хеморецепторы.

Погружение человека под воду вызывает несколько отличные изменения. При погружении на каждые 10 м глубины давление возрастает на 1 атм (760 мм рт.ст., или 98 кПа). Если человек погружается без специального оснащения на глубину всего 112 см (это величина максимального давления вдоха), то давление воды на поверхность тела сжимает грудную клетку и фиксирует ее на выдохе.

При погружении на эту глубину уменьшение объема легких и задержка дыхания уже через 20 с приводит к повышению давления O_2 , CO_2 и N_2 в альвеолярном воздухе. Благодаря диффузии их в кровь повышается содержание в крови CO_2 (гиперкапния), O_2 и N_2 . Гипер-

капния стимулирует хеморецепторы кровеносных сосудов, вызывает ощущение удушья и заставляет человека всплыть.

При всплывании накопившийся в крови избыток CO_2 , O_2 и N_2 удаляется. Быстрое всплывание может приводить к образованию пузырьков азота, не успевающего диффундировать из крови в альвеолы. Пузырьки азота попадают в ткани и вызывают микроповреждения и боль.

Искусственное повышение давления воздуха в аппаратах для дыхания под водой (акваланг, водолазный костюм, др.) создает опасность токсического действия азота на ЦНС. Вдыхание азота под давлением 4-5 атм (30-40 м глубины) вызывает эйфорию и даже наркоз.

Повышение pO_2 в окружающей среде и в крови может оказывать лечебный эффект или вызывать неблагоприятные последствия. Избыток O_2 в окружающем воздухе (вдыхание 80-100% кислорода) подавляет клеточное дыхание, что проявляется, например, в снижении фагоцитарной активности макрофагов легких и подавлении секреции сурфактанта эпителиоцитами альвеол.

Последствия вдыхания чистого кислорода зависят от количества и времени поступления O_2 в кровь и ткани. Повреждение легких наблюдается через 0,5 часа вдыхания чистого O_2 при давлении 4 атм, 3-6 часов при 2 атм и в течение дней при давлении 0,7 атм. Симптомами кислородной интоксикации являются повышение артериального давления, звон в ушах, головокружение, мышечные подергивания и др.

Вопросы для контроля

- 1.1 Из каких компонентов состоит дыхание у человека?
- 1.2 Опишите сущность внешнего дыхания
- 1.3 В чем состоит роль крови в осуществлении дыхания?
- 1.4 Каково значение кислорода в окислении?
- 1.5 Как зависит внутриклеточное дыхание от кровотока?
- 2.1 Опишите строение дыхательного аппарата человека
- 2.2 Как происходит спокойный вдох и выдох у человека?
- 2.3 Сравните форсированный и спокойный вдох и выдох
- 2.4 Как происходит кашель, чихание, глотание?
- 2.5 Как меняется внутриплевральное давление при вдохе и выдохе?
- 2.6 Как образуется плевральная жидкость?
- 3.1 Какова причина первого вдоха у человека?
- 3.2 Почему околоплодная жидкость, наполняющая легкие плода, постепенно исчезает после первого вдоха?
- 3.3 Что такое сурфактант и каково его значение?
- 3.4 Как рассчитать легочную вентиляцию?
- 3.5 Объясните причину изменения сопротивления воздухоносных путей при вдохе и выдохе
- 4.1 Какие формы гемоглобина крови Вы знаете?

- 4.2 Как переносится O_2 кровью? Сколько O_2 остается в венозной крови?
- 4.3 Как переносится CO_2 кровью? Какова роль эритроцитов в этом?
- 4.4 Объясните влияние парциального давления O_2 , рН, содержания белков в плазме крови и свойств Hb на образование HbO_2
- 4.5 Почему O_2 хуже проникает через мембраны клеток, чем CO_2 ?
- 5.1 Чем отличается внутриклеточное окисление от горения, взрыва?
- 5.2 Как меняется окисление в миоцитах при уменьшении кровотока?
- 5.3 Чем отличается анаэробное дыхание от аэробного?
- 5.4 Что такое кислородный долг?
- 5.5 Объясните гипертрофию миоцитов при гипоксии
- 6.1 Каковы причины изменения внешнего дыхания, транспорта газов кровью и клеточного окисления у здорового человека?
- 6.2 Как изменяется внешнее дыхание при повышении CO_2 и снижении O_2 в окружающей среде?
- 6.3 Объясните механизм влияния психоэмоционального возбуждения на внешнее дыхание
- 6.4 Объясните роль почек и желудочно-кишечного тракта в восстановлении буферной емкости крови
- 6.5 Каков механизм восстановления местной гипоксии?
- 6.6 Как поддерживается постоянство газов крови с точки зрения функциональной системы?

Глава 6. ПИЩЕВАРЕНИЕ

Содержание

§ 1. **Пищеварение человека** - предварительный гидролиз пищи, лишающий ее антигенно-гормонально-медиаторных свойств и подготавливающий для клеточного метаболизма

§ 2. **Пищеварительный аппарат человека** - это пищеварительный канал, разделенный на функционально изолированные отделы, а также печень и поджелудочная железа, связанные с ним протоками

§ 3. **Печень** - орган селективного захвата компонентов плазмы крови вен ЖКТ и печеночной артерии и преобразования их в желчь, лимфу и обновленную кровь

§ 4. Координация секреции, всасывания и моторики органов пищеварения образует **пищеварительный конвейер**

§ 5. **Химус** - продукт гидролиза пищи и перемешивания ее с пищеварительными соками

§ 6. **Прием пищи** у человека - поведение, мотивированное голодом, аппетитом и насыщением, а **дефекация** - поведение, запускаемое позывом к опорожнению прямой кишки

§ 7. **Пищеварение адаптируется к психофизической активности человека, климату и питанию**

§ 1. **Пищеварение человека** - предварительный гидролиз пищи, лишающий ее антигенно-гормонально-медиаторных свойств и подготавливающий для клеточного метаболизма

Использование человеком растительной и животной пищи для восполнения энергетических затрат начинается с неглубокого гидролиза пищевых веществ, лишающего пищевые вещества их биологической активности (антигенных, гормональных, медиаторных и др. свойств) и сохраняющего энергетическую ценность этих веществ для окончательного расщепления внутри клеток. Такое предварительное, поэтапное расщепление белковых, жировых и углеводных компонентов пищи с помощью активируемых после выделения гидролаз называют пищеварением.

Человек является гетеротрофом: в отличие от растений не может синтезировать нужные вещества и использовать световую энергию для

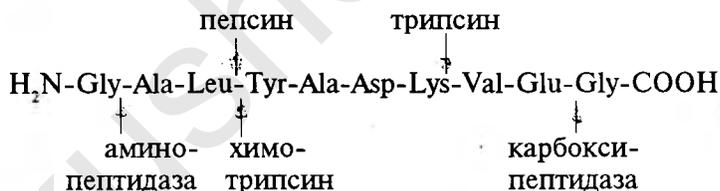
пополнения изношенных структур и израсходованной энергии. Пищей человеку служат растения и другие животные. Причем переваренная пища должна содержать некоторые молекулы, которые не могут синтезировать клетки человека, в частности незаменимые аминокислоты и витамины.

В результате пищеварения пища расщепляется до лишенных видовой специфичности и ареактивных компонент, доставляемых током крови к клеткам тела. При пищеварении выделяется небольшое (около 20%) количество энергии пищи. Окисление пищевых продуктов в клетках сопровождается выделением основной части (80%) энергии пищи. За счет образовавшихся в результате окисления веществ выполняются расходуемые структуры.

Важнейшими признаками пищевых источников человека являются антигенные и генетические свойства, способность к самовоспроизведению и размножению при попадании в благоприятные условия.

Пищеварение человека заключается в избирательном гидролитическом подавлении антигенных и других биологически активных свойств (гормональных, гемолитических, медиаторных, т.д.) пищевых источников, а также сохранении энергетической и пластической ценности пищи.

Рис. 1. Специфичность действия пищеварительных пептидаз на условный белок



Иммуногенные свойства пищи обусловлены антигенами, состоящими из углеводов и белков. Пищеварение блокирует активность экзогенных (поступающих с пищей) и эндогенных (образующихся из клеток тела и попадающих в ЖКТ) антигенов или разрушает их. Генетические свойства пищи обусловлены наличием нуклеиновых кислот. Часть генов (участков ДНК) пищи обладает онкогенностью, т.е. способностью вызывать опухолевую трансформацию нормальных клеток. Пищеварительные процессы (механическое, гидролитическое разрушение клеточных структур, связывание антигенов слизью, растворение, др.) здорового человека лишают клеточные компоненты пищи канцерогенности.

Пищеварительные ферменты ЖКТ поэтапно расщепляют нуклеиновые кислоты пищи: рибонуклеазы и дезоксирибонуклеазы поджелудочной

железы гидролизуют их до нуклеотидов, полинуклеотидазы и фосфоэстеразы кишечника - до мононуклеотидов, нуклеотидазы и фосфатазы кишечника - до нуклеозидов, которые либо всасываются, либо расщепляются до пуриновых и пиримидиновых оснований.

Гидролитическому расщеплению подвергаются гормоны, медиаторы и др. биологически активные вещества пищи. Пищеварение человека происходит как в полости ЖКТ, так и в клетках стенки. Попавшая в ЖКТ пища становится компонентом внутренней среды организма.

За сутки в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека поступает около 2 кг пищи, для переваривания которой выделяется более 10 кг пищеварительных соков. Пища составляет только 1/5 часть химуса (измельченной и перемешанной с пищеварительными соками пищи). Во время многочасового перемещения химуса по ЖКТ происходит многократное поступление его компонентов в кровь и перемешивание с выделяющимися в полость ЖКТ жидкостями и отторгающимися клетками. В результате некоторые показатели химуса (осмотическое давление, концентрация натрия, др.) приближаются к аналогичным плазмы крови.

Основными пищеварительными соками являются: слюна, желудочный, кишечный, панкреатический соки, желчь, сок толстого кишечника (табл. 1).

Особенностями пищеварения человека являются:

а. Громадная поверхность всасывания и выделения секретов и шлаков - почти 800 кв.м.

б. Значительный кровоток желудочно-кишечного тракта: 15-20% от общего кровотока в состоянии голода, возрастающий на 30-40% после приема пищи.

в. Длительность пищеварения: поступившая пища удаляется в зависимости от ее количества и состава через 24-48 час.

г. Поэтапная обработка химуса: отделы ЖКТ характеризуются составом выделяемого сока, моторикой и всасыванием.

д. Разные типы секреции: выделительный (желез и железистых клеток) и некротический (отторгающиеся и разрушающиеся клетки освобождают внутриклеточные ферменты).

е. Активация и ингибирование секретлируемых гидролаз веществами полости ЖКТ

ж. Иммунная функция пейеровых бляшек кишечника

Скопления лимфатических узлов в стенке тонкого (особенно ileum) кишечника названы пейеровыми бляшками. В них непрерывно мигрируют из крови более крупные лимфоциты В (диаметром 5,8 мкм). При проникновении через стенку кишечника антигенов химуса один тип В-лимфоцитов выделяет медиаторы клеточного иммунитета и стимулирует образование антител макрофагами, а другой тип В-лимфоцитов (В-супрессоры) подавляет иммунную реакцию ткани на проникающие в стенку кишечника антигены.

отделы при сокращении **сфинктеров** - утолщений мышечной стенки.

Из многочисленных сфинктеров ЖКТ наиболее важными являются **кардиальный** и **пилорический** желудка, **илеоцекальный**, **внутренний** и **наружный анальные**, **желчного пузыря** и **общего желчного протока**.

Стенка каждого отдела ЖКТ, имеющая свои особенности, состоит из внутреннего (многослойный отторгающийся эпителий с железистыми клетками), среднего (неисчерченные, обладающие автоматизмом миоциты, которые образуют продольный, циркулярный и косой слои) и наружного (серозного, т.е. многослойного секретирующего серозную жидкость эпителия).

По обе стороны от мышечного слоя располагаются кровеносные сосуды, капиллярная сеть которых окружает группы миоцитов и нейронов. Характер всасываемого химуса, степень активности и гибели миоцитов и нейронов, а также др. факторы определяют величину капиллярного кровотока, густоту капиллярной сети и проницаемость гемато-энтерального барьера, в том числе выход клеток крови (лимфоцитов, лейкоцитов, макрофагов, др.) в стенку кишечника.

Лимфатические капилляры стенки ЖКТ захватывают крупные частицы (свободные и связанные антигены, триглицериды, мицеллы, др.), лишают их антигенных свойств и с током лимфы переносят оставшиеся компоненты по лимфатическим сосудам в кровь. Пейеровы бляшки с помощью медиаторов иммунных реакций поддерживают определенную активность центральных органов иммунитета (костный мозг, тимус).

Под серозным слоем проходят вегетативные нервные волокна. Нервные волокна и нейроны образуют сплетения. Активность сплетений кишечной стенки обеспечивает взаимосвязь секреции, моторики, кровотока и всасывания в определенном отделе ЖКТ.

Высокая независимость активности постганглионарных симпатических нейронов кишечной стенки от центральных влияний позволила выделить **метасимпатическую нервную систему** (Ноздрачев В.А.). Медиаторами метасимпатической нервной системы являются АТФ, АДФ, пептиды: субстанция Р, вазоинтестинальный пептид и др.

К сплетениям кишечной стенки подходят вегетативные двигательные и чувствительные нервы. Эти нервы осуществляют взаимосвязь разных отделов ЖКТ ("псевдорефлексы") и адаптивные изменения деятельности ЖКТ к условиям жизнедеятельности.

Начальный (головной) отдел ЖКТ называют ротовой полостью (**рот**) - ограниченное губами, зубами, деснами, щеками, языком, небом, зевом пространство.

Губы - покрытые эпителием (кожа и слизистая оболочка) мышцы, участвующие в мимике, речи и захватывании пищи..

Зубы - твердые за счет высокого содержания солей (кальция гидроксиапатит, др.) придатки (производные) эпителия рта. Зубы состоят из мягких (пульпа) и твердых (дентин, цемент, эмаль) частей.

Ток крови в сосудах центральной части зуба (пульпы) поддерживает метаболизм клеток зуба (одонтобласты, энамелобласты). Клетки продуцируют коллагеновые волокна и стимулируют избирательный захват солей плазмы крови, из которых образуются твердые элементы - дентин, цемент и эмаль коронки - зуба. Нервные окончания (механо- и хеморецепторы) волокон тройничного нерва, приходящие в пульпу зуба, воспринимают давление на зуб извне и изнутри (механическое и осмотическое), а также изменение состава межклеточной жидкости.

У человека зубы формируются в несколько стадий: образования зачатков зубов, замена молочных зубов на постоянные и прорезывание коренных.

Зачатки (предшественники) молочных и постоянных зубов появляются на 7 неделе (эпителиальные зубные почки) и затвердевают, т.е. образуют плотные элементы зуба (благодаря дифференцировке помимо одонтобластов, синтезирующих коллагеновые волокна, появляются клетки, способствующие накоплению солей, из которых образуется эмаль) - на 16-20 неделе внутриутробного развития.

Прорезывание (выход на поверхность десны) молочных зубов начинается (1ый зуб) на 6-8 месяце внеутробной жизни и заканчивается (5ый зуб) на 3-5 году.

Выпадение молочных зубов и прорезывание постоянных зубов происходит параллельно росту костей и увеличению размеров челюстей с 6-9 года (2ой зуб) по 10-14 год жизни ребенка. Эти процессы определяются гормональным фоном (гормон роста, минерало- и глюкокортикоиды, кальцитонин, др.), питанием и уровнем психофизической активности.

Образование постоянных зубов заканчивается прорезыванием 8-ого зуба ("зуб мудрости") на 16-ом - 30-ом году жизни.

Язык - мышечный орган полости рта, покрытый слизистой оболочкой, воспринимающий прикосновение, температуру и химический состав (вкус) пищи, перемешивающий и проталкивающий ее в глотку. Язык вместе с зубами, щеками, небом принимает участие в образовании речи.

Небо (твердое и мягкое) - перегородка между верхней частью полости рта и полостью носа. При глотании пищи задняя мягкая часть неба закрывает вход в носоглотку.

В ротовую полость открываются протоки крупных слюнных желез: околоушной, подчелюстной и подъязычной. Секрет этих желез и железистых клеток слизистой полости рта (слюна) зависит от кровотока, усиливающегося под влиянием выделения кинина - вазодилаторного медиатора нейронов парасимпатического (лицевого) нерва.

Микрофлора полости рта обильна: в 1 мл слюны содержится 10x15 аэробных и анаэробных бактерий. В полости рта установлено более 100 видов микроорганизмов: стрептококки, молочно-кислые бактерии, дрожжеподобные грибки, микоплазмы, простейшие.

Микрофлора полости рта является стимулятором иммунитета, биологическим барьером, препятствующим размножению патологических микробов, а также источником гидролитических ферментов для остатков пищи (разложение зубного налета).

Начальная узкая часть глотки называется **зевом**. Глотка - начальная более широкий отдел пищевода - открытая трубка длиной 12 см, образованная мышцами, которые прикреплены к костям черепа и хрящам гортани. Она выстлана изнутри слизистой оболочкой.

Пищевод - закрытая складками слизистой оболочки часть пищеварительного канала, соединяющего глотку и желудок. Ее длина - 25-30 см. Продольные и косые неисчерченные мышечные волокна пищевода имеют некоторый тонус (напряжены), облегчающий прохождение пищи и вместе с тем перекрывающий за счет перекрута кардиальную часть (предотвращается выход пищи из желудка в пищевод).

Желудок - расширенная, сильно меняющаяся по размеру за счет изменения напряжения неисчерченных мышечных волокон часть пищеварительного канала.

Стенка желудка принципиально состоит из тех же слоев, что и др. отделы ЖКТ.

Слизистая оболочка желудка имеет много (до 100 на 1 кв.мм поверхности) углублений ("желез"). Стенка этих углублений состоит из эпителиальных и железистых клеток. В кардиальной части желудка углубления содержит преимущественно мукоидные железистые клетки. Этот слизистый секрет создает щелочной барьер между желудком и пищеводом. Углубления слизистой оболочки тела и дна желудка образованы мукоидными клетками (ближе к поверхности), а также пепсиноген- и HCl- продуцирующими клетками (в глубине впадин).

В углублениях слизистой оболочки выхода (antrum) желудка есть помимо других клетки, продуцирующие гастрин и гистамин. Эти секреты железистых клеток углублений дна желудка поступают преимущественно в кровь и вызывают усиление секреции и моторики (гастрин), а также кровотока (гистамин активирует H₂ рецепторы неисчерченных миоцитов сосудов и секреторных клеток) желудка и других отделов ЖКТ.

Моторная, секреторная и всасывательная активность желудка регулируется медиаторами парасимпатической (волокна блуждающего нерва) и симпатической нервной системы. Это осуществляется благодаря взаимодействию медиаторов с рецепторами миоцитов стенки желудка, миоцитов кровеносных сосудов и железистых клеток углублений слизистой оболочки. Опорожнение и сокращение объема желудка вызывает возбуждение чувствительных окончаний вегетативных нервов и усиление афферентной импульсации в ЦНС.

Тонкий кишечник (intestinum tenue) - средний отдел ЖКТ, обильно обменивающийся компонентами химуса с кровью благодаря

значительной секреции и всасыванию. Секрет начального отдела тонкого кишечника представляет собой смесь секрета стенки кишечника, желчи и панкреатического сока.

Тонкий кишечник состоит из двенадцатиперстной (duodenum), тощей (jejunum) и подвздошной (ileum) кишки. Слизистая оболочка тонкого кишечника имеет выросты (ворсинки), внутри которых расположены миоциты, кровеносные и лимфатические капилляры. Периодические сокращения ворсинок усиливают всасывание химуса.

Клетки слизистой оболочки тонкого кишечника имеют сравнительно короткий жизненный цикл (быстрее сменяются: некротический тип секреции). Преобладание мукоидных железистых клеток создает щелочную (натощак в duodenum pH 7,2-8,0) среду. Среди железистых клеток тонкого кишечника много гормонально активных (энтериновых) клеток.

Печень (hepar) - паренхиматозный полифункциональный орган - описана в параграфе 3. Образующаяся в печени желчь поступает в желчные междольковые каналы, собирающиеся в желчные протоки правой и левой доли печени. По общему печеночному протоку желчь может попадать через проток желчного пузыря в желчный пузырь (vesica fellea) или через общий желчный проток в duodenum.

Тоническая и перистальтическая активность желчных протоков, сфинктеров и пузыря зависит от гормональных, в особенности энтериновых влияний и медиаторов парасимпатической и симпатической нервной системы.

Поджелудочная железа (pancreas) - экзокринно-эндокринная железа: открывающиеся в протоки железы glandулоциты секретируют пищеварительные гидролазы, а изолированные от протоков glandулоциты (островки Лангерганса) секретируют гормоны. Протоки поджелудочной железы открываются в duodenum. Секреторная активность pancreas регулируется медиаторами парасимпатической и симпатической нервной системы (см раздел 1).

Толстый кишечник (intestinum crassum) - конечный, большого диаметра отдел ЖКТ, содержащий неперевариваемую часть химуса и заселенный разнообразной микрофлорой. Толстый кишечник выполняет резервуарную функцию. Он состоит из слепой (coecum), ободочной (colon), сигмовидной (sigmoideus) и прямой (rectum) кишки.

Стенка толстого кишечника состоит из крупных карманов (haustra) и складок слизистой оболочки. Ворсинки в толстой кишке отсутствуют. Мышечная стенка толстого кишечника содержит 3 широких (1см) продольных мышечных ленты (tenia coli) и других мышечных пучков, идущих в разных направлениях.

Перистальтика, антиперистальтика, маятникообразные и масс-сокращения толстого кишечника представляют собой координированные сокращения миоцинов стенки. Это осуществляется благодаря различной активности нейронов подслизистых (Auerbach) сплетений. Частые,

относительно слабые сокращения стенки и антиперистальтика производят перемешивание химуса, более редкие (около 2/мин.) перистальтические сокращения продвигают химус к анальному сфинктеру, а масс-сокращения *tenia coli* всего толстого кишечника, появляющиеся 2-3 раза в день вследствие накопления определенного количества химуса, собирают кал толстого кишечника вблизи анального сфинктера.

В начальной части толстого кишечника имеется **червеобразный отросток (appendix)** - тонкий вырост (диаметром 0,5-1,0 см, длиной 2-20 см) стенки слепой кишки. Полость appendix в 33% частично или полностью отсутствует вследствие увеличения лимфоузлов его стенки.

Толстый кишечник здорового человека населен анаэробными (*bacterioides*, *bifidobacteria*, др.) и аэробными (*escherichia coli*, *streptococcus faecalis*, *lactobacillus* и др.) микроорганизмами. Микроорганизмы поддерживают содержание антител, а также продуцируют витамины К, В₂, В₆, В₁₂, Н и др.

Сальник (omentum)- складка серозной оболочки между малой кривизной желудка и *duodenum* (*omentum minor*), а также свисающая в брюшную полость от большой кривизны желудка (*omentum major*). В сальнике заключены кровеносные и лимфатические сосуды, нервы и жировая ткань.

§ 3. Печень - орган селективного захвата компонентов плазмы крови вен ЖКТ и печеночной артерии и преобразования их в желчь, лимфу и обновленную кровь

Печень - самый крупный, пропорциональный размерам тела, паренхиматозный орган располагается на пути поступления в общий кровоток всосавшихся в кишечнике веществ в кровь (но не в лимфу), а благодаря крупным отверстиям синусоидных кровеносных капилляров и ворсинкам гепатоцитов имеет большую поверхность контакта с проходящей кровью. Рецепторы мембран клеток печени избирательно связывают токсические, разрушающиеся и избыточно содержащиеся гормоны и др. вещества оттекающей от кишечника плазмы крови (клиренс), с помощью цитоплазматических ферментов преобразуют захваченные, частности инородные (антигены, лекарства, др.) вещества (детоксикация), синтезируют белки (транспортные и иммунные), витамины, про- и антикоагулянты. Кроме того, клетки печени отделяют одни вещества (желчные кислоты, др.) плазмы крови от других и возвращают их в с желчью в кишечник. Непрерывно образующаяся из плазмы крови и секрета клеток печени желчь накапливается в желчном пузыре и выбрасывается в 12ти перстную кишку для облегчения гидролиза химуса.

Печень является самым большим (масса 1500 г) паренхиматозным органом человека. Размеры печени, как и размеры кишечника, пропорциональны массе тела: на 1 кг массы тела приходится около 40г

печени. Это указывает на роль печени в адаптации человека к условиям жизнедеятельности.

Печень анатомически связана с органами пищеварения. Однако печень выполняет не только **пищеварительные** (желчь способствует всасыванию липидов, изменяет активность гидролаз), но и **кровотворную** (синтез белков плазмы крови, др.), **коагуляционную** (синтез гепарина, витамина К, др.), **иммунную** (синтез глобулинов и связывание антител, др.), **гормональную** (метаболизм альдостерона, эстрогенов, прогестин, др.), **клиренсную** (детоксикационную) и др. функции.

Иннервируется печень симпатическими и парасимпатическими нервами. Миоциты кровеносных сосудов печени имеют рецепторы к ацетилхолину, норадреналину, дофамину, альфа- и бетаадреноблокаторам и стимуляторам, а также др. биологически активным веществам. В соединительнотканной капсуле печени, стенках желчных протоков и пузыря расположены механо- и хеморецепторы, реагирующие на растяжение и воздействие химических веществ. Возбуждение этих рецепторов вызывает, в частности, боль.

Клеточной основой (паренхимой) печени являются **гепатоциты**. У взрослого человека это около 300 миллиардов клеток, составляющих 90% всех клеток печени. Основную часть остова (стромы, "скелета") печени образуют клетки кровеносных и др. сосудов (эндотелиоциты). Нефиксированными (околосинусоидальными) клетками печени являются звездчатые **ретикулоэндотелиоциты** (клетки Купфера), **липоциты** (жиронакапливающие клетки) и непаренхиматозные клетки с цитопатогенными в отношении микроорганизмов и чужеродных клеток свойствами.

Гепатоциты, эндотелиальные (неподвижные) и подвижные клетки печени образуют однослойную стенку между кровеносными капиллярами (синусоидами), желчными и лимфатическими протоками.

Поры синусоидов занимают 6-8 % поверхности: на 1 кв. мкм поверхности синусоидов располагается 4-13 пор диаметром 0,1-0,3 мкм (диаметр эритроцита - 7-8 мкм, лейкоцита - 9-12 мкм). При повышении венозного давления размер пор значительно увеличивается.

Липоциты синтезируют и накапливают витамин А, участвуют в синтезе внеклеточного матрикса печени: коллагена, фибронектина и ламинина. Они также синтезируют (в 6 раз больше, чем гепатоциты) протеогликаны - основу гликокаликса - клеток печени.

Почти 1/3 массы печени человека составляет кровь.

Дольки печени, имеющие вид сотовидных колонок гепатоцитов, построены так, что медленно движущаяся кровь контактирует в первую очередь с громадной поверхностью нефиксированных клеток печени. Кровеносные капилляры отделены от гепатоцитов заполненным межклеточной жидкостью пространством (Диссе).

Scavenger-рецепторы (англ. scavenger - мусорщик) эндотелиоцитов захватывают денатурированные белки, липопротеины (апо-Е-

фрагменты ЛПВП и апо-В/Е-фрагменты ЛПНП), макромолекулы деградировавшей соединительной ткани (например, гиалуроновая кислота и хондроитин-сульфат: первой удаляется из плазмы крови человека до 180 мг за сутки), активаторы плазминогена, а также некоторые микроорганизмы (*Candida albicans*, *Leishmania donovani*, др.). Захваченные вещества в течение минут транспортируются в лизосомы эндотелиоцитов и расщепляются в течение часа.

В конечном итоге проходя через клетки печени вещества плазмы крови разделяются на 3 вида жидкостей: желчь, лимфу и обновленную кровь.

К печени по воротной вене поступает венозная кровь от ЖКТ (3/4 общего объема) и по печеночной артерии артериальная кровь (1/4 общего объема). Из печени кровь удаляется по печеночной вене, впадающей в нижнюю полую вену. Кровоток в печени составляет почти 35 % минутного объема крови (1500-1700 мл/мин.). Положение печени в кровеносной системе обеспечивает поступление к ней крови, содержащей наибольшее количество углеводов и белков: липиды из ЖКТ поступают в лимфу и попадают в печень из артериальной крови. Внутриклеточные ферментативные процессы печени завершаются образованием желчи, биологически активных и многих менее токсичных веществ сравнительно с поступающими (мочевина, про- и антикоагулянты, иммунные глобулины и альбумины, витамины - А, В, Д, К, др.).

Содержащиеся в притекающей крови гормоны, антигены, клетки крови и биологически активные вещества могут связываться с рецепторами околосоинусоидальных клеток, эндотелиоцитов и гепатоцитов и менять их активность, в том числе иммунную.

Обнаружены следующие мембранные рецепторы синусоидальных клеток печени: 1) антигенов Fc-фрагментов, С3 и др., 2) чужеродных веществ (scavenger-рецепторы), в том числе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), захватываемых вышедшими на поверхность мембран рецепторами при гиперхолестеринемии, 3) белковых (инсулин, глюкагон, др.), стероидных (глюкокортикоиды, др.) и др. гормонов, 4) асиалогликопротеинов (маннозо- или N-ацетилглюкозаминтерминальные гликопротеины), распознающих и захватывающих старые эритроциты, мембраны которых не содержат сиаловых кислот.

Синусоидальные клетки первыми реагируют на изменение состава крови. Их количество возрастает при увеличении содержания в крови антигенов, липопротеинов, белков, холестерина, гормонов и др.

Под влиянием химических стимуляторов (цитокинов: интерферона, интерлейкинов, ионов Са, др.) плазмы протекающей через печень крови происходит повышение чувствительности мембран клеток печени к определенным веществам (примирование, англ. priming- начальная подготовка). Оно состоит в увеличении рецепторов к определенным веществам, выделении на поверхность клеточных мембран адгезивных белков и т.д.

Гепатоциты синтезируют **инсулиназу** (глутатион-инсулин-трансгидрогеназу) - фермент, расщепляющий инсулин, а также ангиотензиноген и транспортирующие его белки. Поэтому снижение активности гепатоцитов является одним из факторов изменения тонуса кровеносных сосудов -гипо- или гипертензии.

Желчеобразование - секреторный процесс клеток печени - заключается в синтезе из захваченных гепатоцитами веществ плазмы крови желчных солей, пигментов, холестерина, жирных кислот, липидов и др. Желчь образуется непрерывно, накапливается в желчном пузыре и выделяется из него при поступлении химуса в двенадцатиперстную кишку.

Детоксикация - химическое преобразование веществ, лишение их способности повреждать клеточные структуры. Это осуществляется путем связывания клетками Купфера, эндотелиоцитами и липоцитами компонентов протекающей крови и последующего их окисления, метилирования, ацетилирования и конъюгации их с другими веществами.

Так, из проходящей через печень крови извлекается до 95% желчных (холевая и хенодезоксихолевая) кислот, являющихся стабилизаторами коллоидного состояния желчи. Поступая в желчь, эти кислоты выполняют роль поверхностно активных веществ (эмульгирование жиров химуса). Аналогичным образом в печени **инактивируются** гормоны (кортикоиды, половые и др.), билирубин, желчные кислоты и др.

Табл.4. Состав желчи человека (Т.Т.Березов, Б.Ф.Коровкин, 1983)

компоненты	печеночная	пузырная
вода,%	97,4	86,6
плотные вещества,%:	2,6	13,4
желчнокислые соли	1,03	9,14
пигменты, муцин	0,53	2,98
холестерин	0,06	0,26
жирные кислоты,липиды	0,14	0,32
неорганические соли	0,84	0,65
ионы, ммоль/л: Na	145	130
K	5	9
Ca	2,5	6
Cl	100	75
ClO ₂	28	10

Удаление веществ из протекающей через печень крови (клиренс, "очищение") зависит от активности бета-рецепторов поверхности мембран синусоидных клеток печени.

Депонирование - накопление в печени гликогена, липидов (пула), витаминов (А, С, Д, К, РР, др.), Fe, Cu, Zn, др.

Установлены половые различия гепатоцитов: у женщин выше липолитическая и регенеративная активность, чем у мужчин. Половые различия активности гепатоцитов проявляются в преобладании у мужчин пула ЛПОНП и ЛПНП (в 1,5-2 раза) и небольшой величине пула хенодезоксихолевой (в 2-2,5 раза меньшей) кислоты. Эти различия могут проявляться в преимущественном развитии атеросклероза у мужчин и желчнокаменной болезни у женщин.

§ 4. Координация секреции, всасывания и моторики органов пищеварения образуют **пищеварительный конвейер**

Органы пищеварения функционируют вследствие координации более простых механизмов: секреции, всасывания, моторики, кровотока. Последние также представляют собой интегрированные механизмы: синтез и выделение секрета glanduloцитами синхронизируются при активации, усиленная секреция, также как всасывание и моторика сопровождаются возрастанием кровотока в стенке ЖКТ и т.д.

В каждом отделе пищеварительного тракта интеграция секреции, всасывания, моторики и т.д. обеспечивает определенную степень пищеварения. Интеграцию различных видов активности каждого отдела ЖКТ осуществляют как вегетативные нервы и сплетения стенки ЖКТ, так и биологически активные вещества (энтеринные гормоны), оказывающие наибольший эффект вблизи места их выделения. Показателем завершенности определенной механической и химической обработки пищи в отделе ЖКТ является всасывание одной части химуса и переход другой части химуса в соседний отдел ЖКТ. Такую поэтапную обработку пищи называют пищеварительным конвейером.

Рот, глотка, пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечник представляют собой функциональные единицы пищеварительного конвейера: их характеризуют локальный кровоток и лимфоток, секретлируемые вещества ("сок": гидролазы, слизь, рН, соли, жидкость), двигательная активность (моторика), избирательное всасывание. Количество и состав сока, секретлируемого в каждый отдел кишечника, зависит от поступающего в него химуса. Механизмы секреции описаны ранее.

Количество секрета, выделяемого околоушными, подчелюстными, подъязычными и поджелудочной железами, а также печенью составляет менее 1/2 общего объема пищеварительных соков. Таким образом, большая часть пищеварительных соков выделяется секреторными клетками ЖКТ: пепсиноген-продуцирующими (главными), НСІ-продуцирующими (обкладочными) и муцин-продуцирующими (добавочными) желудка, аминоксидазу-, дипептидазу-, сахаразу-, мальтазу-, фосфатазу-, полинуклеотидазу - продуцирующими тонкого кишечника и др.

Секреторная активность железистых клеток эпителия ЖКТ определяется кровотоком, содержанием в крови гормонов и локальных биологически активных веществ (гистамина, серотонина, кининов, др.), синхронностью клеточных (секреторных) циклов и общим количеством функционирующих клеток. Секрецию отдела (отделов) ЖКТ, не связанную с приемом пищи, называют базальной секрецией.

Гуморальную связь между отделами ЖКТ осуществляют всасывающиеся в кровь гидролазы (уропепсин, трипсин, амилаза, фосфатаза, липазы и др. плазмы крови) и гормоны энтеринной системы (гастрин, секретин, холецистокинин-панкреозимин, вазоинтестинальный пептид, бомбезин, мотилин, др.).

Всасывание (иногда называемое абсорбцией)- проникновение веществ через стенку ЖКТ и гистогематический барьер кишечника в кровь непосредственно или через лимфу. У взрослого человека в ЖКТ всасывается 8-8,5 л жидкости, из которой 7,5 л является "соками" различных отделов ЖКТ. Всасываются в основном секреты пищеварительных желез и клеток, а также продукты гидролитического расщепления пищи-моносахара, жирные кислоты и глицерин, аминокислоты и др. В некоторых случаях всасываются ди- и полисахара, триглицериды (нейтральные жиры), микробные тела и др.

Всасывающиеся компоненты химуса проходят через внешние и внутренние мембраны клеток эпителия, межклеточные пространства, стенки кровеносного или лимфатического капилляра.

Всасывание через мембраны эпителиальных клеток подчиняется **биофизическим закономерностям**. Формула Fick определяет некоторые параметры всасывания в ЖКТ:

$$dM/dT = DS \cdot dC/x,$$

где dM/dT - масса всасываемого вещества за время T , D - постоянная, S -площадь всасывания, dC -разность концентраций вещества по обе стороны мембраны, x - толщина мембраны.

Диффузионный поток веществ определяется формулой:

$$dM/dT = CPS/V,$$

где dM/dT - масса всасываемого вещества за время T , C -концентрация вещества в среде, P -коэффициент проницаемости, S -величина поверхности, V - объем клетки.

Всасывание в клетки эпителия ЖКТ включает **облегченную диффузию**- перенос вещества через мембрану клетки с помощью переносчика (например, Na^+ для транспорта моносахаров или аминокислот), **активный транспорт** - перенос вещества с затратой энергии АТФ (белков, глюкозы, Na^+ , K^+ и др.), **пиноцитоз** - перенос капелек раствора и др.

Громадная поверхность - около 500 кв.м - всасывания образуется за счет большой длины ЖКТ, складок слизистой желудка и кишечника, ворсинок и микроворсинок эпителия. Гликокаликс способствует связыванию и адсорбции веществ в клетку.

Всасывание зависит от свойств вещества. Быстрее всасываются низкомолекулярные растворы, чем высокомолекулярные. Концентрированные растворы проникают в кровь и лимфу медленнее, чем слабые. Водорастворимые вещества всасываются скорее жирорастворимых. Нейтральные растворы проникают через стенку ЖКТ быстрее кислых и щелочных. Левовращающие стереоизомеры всасываются быстрее правовращающих. Крупные частицы всасываются медленнее мелких: вода с диаметром 3 А всасывается со скоростью 1 моль/мин., цианкобаламин с диаметром 8 А - 0,001 мкМ/сутки. Жирные кислоты с длинной цепью (С16 и выше) в эпителиоцитах кишечника превращаются в хиломикроны - комплексы триглицеридов (90%) и белков диаметром 0, 5- 1,0 мкМ, а также **липопротеиды очень низкой плотности**. Из эпителиоцитов эти крупные молекулы поступают в лимфу и, минуя печень, попадают в общий кровоток. Жирные кислоты с короткой цепью всасываются через стенку ЖКТ и попадают в кровеносные капилляры.

Всасывание двухвалентных ионов происходит медленнее, чем одновалентных и обычно с помощью специальных механизмов. Так, всасывание железа гемоглобина, содержащееся в мясе и печени, происходит лучше, чем железа дыхательных ферментов в клетках, содержащееся в яйцах и зеленых овощах. Железо пшеницы, кукурузы и бобов практически не всасывается. Образование Fe^{++} из Fe^{+++} , связанного с белками пищи, происходит в кислой среде, а затем с помощью белка - переносчика апоферитина транспортируется в эпите-лиоцит кишечника.

Ca^{++} представляет собой внутриклеточный медиатор. Многоэтапное всасывание его точно регулируется: в желудке кальций под влиянием H^+ лишь переходит в растворимое соединение, в тонком кишечнике кальций образует плохо растворимые комплексы, поступление которых в эпителиоциты кишечника облегчается желчными солями.

Физиологические механизмы всасывания помимо биофизических предполагают наличие иных: сокращения ворсинок (автоматизм гладкомышечных клеток с частотой около 6/мин.), периодическое повышение давления в полости ЖКТ на 6-8 мм рт.ст., увеличение поверхности всасывания при расправлении складок, изменение кровотока и лимфотока, разбавление химуса секретлируемой в полость ЖКТ жидкостью, др.

Переход химуса из одного отдела ЖКТ в другой происходит после определенной степени гидролиза ("переваривания") находящегося в нем химуса. Переваривание химуса в каждом отделе ЖКТ представляет собой согласованную секреторную, двигательную и всасывательную активность.

Двигательную активность (**моторику**) ЖКТ можно условно разделить на:

- а) координированные сокращения скелетных мышц лица, шеи,

брюшной стенки, диафрагмы, таза и др. (откусывание, жевание, глотание, дефекация) и

б) обусловленную автоматизмом неисчерченных миоцитов стенки (перистальтика, ритмическая сегментация, маятникообразные движения, работа сфинктеров).

Одна группа моторики ЖКТ представляет собой произвольную деятельность - откусывание, жевание, глотание, а также поведенческий акт дефекации.

Откусывание, жевание, глотание - такие виды движений, которые осуществляются с участием поперечно-полосатой мускулатуры и соматических черепномозговых нервов. При глотании координированная активность IX (n.glossopharyngeus), X (n.vagus) и XI (n.hypoglossus) пар черепномозговых нервов обеспечивает прекращение дыхательных движений, перекрывание входа в трахею и продвижение пищевого комка в рецептивно-расслабленную начальную часть пищевода.

Другая группа моторики ЖКТ представляет собой непроизвольную, относительно ритмическую активность - сокращение и расслабление сфинктеров, кольцевых участков кишечника (ритмическая сегментация), а также взаимосвязанную активность соседних участков кишечника (маятникообразные движения и перистальтика).

Раскрытие и запираание сфинктеров ЖКТ, т.е. эвакуация (переход) очередной порции химуса из одного отдела ЖКТ в другой, как и периодическая двигательная активность отдела ЖКТ определяется количеством и составом химуса.

Периодические сокращения стенки ЖКТ выражаются в виде **ритмической сегментации** (самовозбуждения или возбуждения, запускаемого медиатором внутрисстеночного нейрона АНС, сокращения и расслабления неисчерченных миоцитов стенки ЖКТ), **маятникообразных движений** (сокращений и расслаблений соседних участков ЖКТ, координируемых внутрисстеночными нервными сплетениями АНС) и **перистальтики** (распространяющейся волны сокращения стенки отдела ЖКТ).

Перемещение химуса по пищеводу и кишечнику осуществляется с помощью рецептивного расслабления участка ЖКТ впереди пищевого комка. Эти виды моторики ЖКТ координируются и регулируются автономной нервной системой.

§ 5. Химус - продукт гидролиза пищи и перемешивания ее с пищеварительными соками

Пища уже в полости рта перемешивается со слюной и превращается в кашцу (химус). Пищеварительные соки составляют большую часть химуса. Поэтому химус приближается по составу к внутренней среде организма. В каждом отделе ЖКТ, функционально изолированном от соседних, создается свой состав химуса. Это зависит не только от

относительного постоянства слюны, желчи, желудочного, панкреатического и дуоденального, кишечного "соков", но и от всасывания компонентов химуса в кровь и повторного выделения компонентов плазмы крови в полость ЖКТ.

Состав и количество "сока", выделяющегося в каждый отдел ЖКТ, остается относительно постоянным. Поэтому описывают состав пищеварительных соков каждого отдела ЖКТ.

Табл. 2. Состав слюны и желудочного сока человека

слюна		желудочный сок	
количество	0,5-2 л/сутки	количество	2-2,5 л/сутки
скорость выделения	1-111 мл/час.		
pH	5,8-7,4	pH	1,5-1,8
вода	99,5%	вода	995 г/л
ионы К	20-30 мэкв/л	ионы К	20мг%
ионы Na	5-14 мэкв/л	ионы Na	
ионы Ca	1-3 мэкв/л	ионы Ca	5мг%
бикарбонаты	5-10 мэкв/л	бикарбонаты	0-1,2 г/л
иодиды	10-20 мкг%		
амилаза		пепсин	
лизоцим		лизоцим	
мочевина, аммиак,		мочевина, аммиак,	
креатинин, аминокислоты		аминокислоты	
каликреин		мукоиды	

Взаимосвязь секреции, всасывания и моторики ЖКТ предполагает выделение компонентов плазмы крови и гидролаз в каждый отдел ЖКТ, всасывание гидролизованных компонентов химуса в кровь, преобразование их и рекрецию в полость ЖКТ. Это называют **кругооборотом веществ в ЖКТ**.

У взрослого человека в полость ЖКТ выделяется примерно 1г белка (ферменты, продукты деградации клеток эпителия, белки плазмы крови и т.д.) на каждый грамм белка химуса.

Поступающие в полость ЖКТ белки выравнивают аминокислотный состав химуса, приближая его к составу плазмы.

Это, в частности достигается за счет трансудации белков плазмы (альбуминов) через капилляры ЖКТ (Разенков И.П.).

Источником поступающих в полость ЖКТ аминокислот, пептидов, липидов и углеводов являются соответствующие пулы (см "Метаболизм").

Табл.3. Количество белков, выделяемых в разные отделы ЖКТ за сутки (Шлыгин Г.К., 1974)

секреты	количество секрета,мл	содержание белков, %	количество белков, г
слюна	1500	0,3	5,4
желудочный сок	2500	0,3	7,5
поджелуд. сок	700	1,0	7,0
желчь	500	0,4	2,0
кишечный сок	3000-8200	0,4	12-32
отторгнутые клетки	-	-	27,0

Всасывающиеся из ЖКТ вещества попадают в кровь различным путем: через вены, печень и лимфатические сосуды из желудка и тонкого кишечника, через вены и лимфатические сосуды из толстого кишечника. Отсюда различия в скорости развёртывания и тяжести симптомов, появляющихся при патологии соответствующего отдела кишечника.

Часть фосфолипидов всасывается из кишечника в кровь без изменения и поступают в ткани. Часть пула фосфолипидов межклеточной жидкости выделяется в ЖКТ с жечью, другая часть - с иными секретами.

С желчью выделяется большое количество липидов. Часть из них - фосфолипиды и холестерин - входят в липидный комплекс желчи, представляющий собой мицеллу, т.е. комплекс молекул фосфолипидов (лецитина, кефалина и др.), холестерина, билирубина, белка и желчных кислот, удерживающихся вместе благодаря желчным кислотам.

Желчные кислоты, желчные пигменты, три- и тетраиодтирозин, кобаламин, фолиевая кислота и др. циркулируют преимущественно между полостью ЖКТ и печенью, в незначительных количествах попадая в общий кровоток. Эту более региональную циркуляцию веществ называют **печеночно кишечным кругооборотом**.

§ 6. Прием пищи - поведение, мотивированное голодом, аппетитом и насыщением, а дефекация - поведение, запускаемое позывом к опорожнению прямой кишки

Пищеварение, как и другие вегетативные функции, у здорового человека не осознаются. Субъективная оценка (осознание) идущей от ЖКТ интероцептивной сигнализации необходима для формирования поведения: поиска и приема пищи или дефекации.

Пищевая мотивация (голод) появляется под влиянием сигнализации, идущей от опустевшего, тонически сокращенного и периодически мощно перистальтирующего желудка. Кроме того, ощущение голода усиливается под влиянием возбуждения рецепторов гипоталамуса и рецепторов

кровеносных сосудов вследствие снижения содержания в крови глюкозы, белков, пептидов, липидов и метаболитов. Прекращение приема пищи обусловлено соотношением голода и аппетита с одной стороны и насыщения с другой. Уже во время еды развивается сенсорное насыщение: снижение тонуса наполняющегося пищей желудка, активация структур головного мозга пищевыми стимулами (вид, запах, вкус принимаемой пищи, обстановка) и выделение внутримозговых эндорфинов и энкефалинов, повышение тонуса симпатической нервной системы, расщепление гликогена и выброс в кровь глюкозы.

Метаболическое насыщение развивается позднее - при всасывании в кровь питательных веществ из кишечника.

Акт дефекации начинается с наполнения калом прямой кишки, вызывающего осознаваемую интероцептивную сигнализацию и позывы (мотивацию) к опорожнению прямой кишки. Затем включаются произвольные компоненты поведения: принимается необходимая поза, раскрывается наружный анальный сфинктер, производится натуживание. Произвольным компонентам сопутствуют или предшествуют (условнорефлекторный механизм) вегетативные изменения.

У здорового человека пищеварение происходит без каких-либо ощущений. Лишь запустевание желудка и наполнение прямой кишки вызывают такую интероцептивную сигнализацию, которая осознается и является основой соответствующего поведения: в первом случае поиска и приема пищи, во втором - дефекации.

Еда представляет собой такую форму поведения, которая обусловлена **пищевой мотивацией**, т.е. голодом. Это субъективное ощущение складывается под влиянием разнообразной сигнализации, идущей преимущественно от ЖКТ.

Субъективность голода означает зависимость появления этого ощущения от психических особенностей человека (темперамента, характера, привычек): значения интероцептивной сигнализации сравнительно с другими, общей психофизической активности, ее ритма, регулярности и т.д.

Ощущение голода появляется до того, как снижается содержание питательных веществ в крови. Причиной этого могут быть привычное время приема пищи (динамический стереотип поведения), режим работы, обстановка ("вкусная" пища, возбуждающая музыка и танцы, др.) и т.д. Голод появляется также под влиянием индивидуального гомеостатического биоритма.

Главными источниками пищевой мотивации являются опорожнение желудка и уменьшение всасывания химуса в начальных отделах тонкого кишечника. Уменьшение объема опорожняющегося желудка сопровождается повышением сигнализации, идущей по блуждающему и симпатическим нервам в ЦНС. В частности, повышается тонус ядра блуждающего нерва в продолговатом мозгу.

Активность ядра блуждающего нерва увеличивается во время периодических сильных перистальтических сокращений пустого желудка. Правда, они не всегда совпадают с ощущением голода (Аничков С.В.).

Восходящие потоки возбуждений от ядер продолговатого мозга активируют латеральные ядра гипоталамуса и другие лимбические и таламические образования, вовлекая в активность передние отделы неокортекса. Это рефлекторные пищеварительные, исходящие от желудка и кишечника, компоненты пищевой мотивации.

Гуморальным компонентом пищевой мотивации является сигнализация от рецепторов нейронов гипоталамуса и кровеносных сосудов. Те и другие рецептивные нейроны активируются под влиянием изменения содержания в крови глюкозы, белков и аминокислот, жирных кислот и их метаболитов (лимоннокислый натрий, др.).

Рефлекторные и гуморальные влияния, а также изменения деятельности мозга составляют **нейрофизиологический механизм пищевой мотивации** (Судаков К.В.). На основе пищевой мотивации строится поиск и прием пищи.

Аппетитом (лат. *appetitus* - стремление, желание) называют субъективное влечение к потреблению пищи. Аппетит субъективно отражает потребность в питательных веществах. Существенной для формирования аппетита является сигнализация о конечных метаболитах (в частности, цитрате натрия), образующихся при катаболизме углеводов, жиров и белков в клетках (цикл Кребса), когда извлекается основная часть (около 70%) энергии пищи.

Выделяющиеся стенкой 12-ти перстной кишки гормоны (холецистокинин, дизентерин, арэнтерин, др.) отражают степень и скорость гидролиза химуса и изменяют активность "пищевого центра". На этой основе формируется субъективное влечение к потреблению пищи (Уголев А.М.).

Прием пищи ограничивается **насыщением** - субъективным ощущением достаточности принятой пищи. Уже первые порции принятой пищи вызывают **сензорное насыщение** вследствие активации симпатической нервной системы (сравните потоотделение и др. признаки напряжения ребенка, сосущего грудь матери) и выброса в кровь глюкозы печени, образовавшейся из расщепленного адреналином гликогена.

Еда вызывает также изменение поступления в кровь энтериновых гормонов, изменяющих активность ферментов и приводящих к сдвигу гомеостаза. Так, выделяющийся при повышении глюкозы в крови инсулин активирует фермент ацетил-КоА-карбоксилазу печени, способствующей образованию жиров (липогенез). Наряду с др. факторами описанные изменения метаболизма приводят к снижению свободных жирных кислот в плазме крови сразу после еды.

Эту фазу насыщения называют метаболическим насыщением, поскольку при этом меняется метаболизм не только пищеварительного тракта, но и других тканей.

Дефекация у взрослого человека - поведенческий акт, начинающийся с позыва к опорожнению прямой кишки. Позыв формируется при осознании афферентной сигнализации, поступающей в спинной мозг по вегетативным (тазовым) нервам в случае наполнения прямой кишки достаточным количеством кала плотной консистенции. Позыв к дефекации появляется после завершения всасывания в прямой кишке.

Растяжение прямой кишки достаточным количеством кала возбуждает механорецепторы кишечной стенки, которые генерируют специфический поток импульсов в ЦНС. Существовавшая до этого моторика прямой кишки - маятникообразные сокращения продолжительностью около 5 с, создающие давление 6-8 см водн.ст., примерно 30ти секундная ритмическая сегментация больших участков прямой кишки и 15-ти секундные волны перистальтики, поднимающие давление до 15 см водн.ст., - переходят в массивные сокращения протяженных участков прямой кишки.

Определенная поза и натуживание, сопровождающиеся повышением внутрибрюшного и внутригрудного давления, задержкой дыхания и т. д., приводят к учащению сердечных сокращений и повышению артериального давления. Опорожнение кишечника завершается гедоническим ощущением.

§ 7. Пищеварение адаптируется к психофизической активности человека, климату и питанию

Время и количество принимаемой пищи определяются у человека субъективными ощущениями и потому крайне изменчивы. Пищевая потребность (аппетит) проявляется перед и во время еды. В течение суток и нескольких дней количество и время (частота) еды изменяются у человека в соответствии с условиями жизнедеятельности: уровнем психофизической активности, набором используемых пищевых продуктов, климатом (величиной необходимой теплоотдачи), увеличением массы тела у детей, физической активности, др.

Часть принятой пищи расходуется для поддержания метаболизма, другая часть запасается в виде пулов жирных и аминокислот, гликогена в межклеточной жидкости, а также жировой (бурой у детей) ткани.

Физиологической основой такой адаптации являются сигнализация как от рецепторов пищевых депо, так и от других рецепторов, информирующих ЦНС об интенсивности расходования (катаболизма) пищевых ресурсов.

Пищеварение наряду с дыханием, кровообращением, выделением является одним из способов поддержания гомеостаза. Изменения пищеварения связаны с изменениями других вегетативных функций и обеспечивают сохранение постоянства внутренней среды (Анохин П.К., Судаков К.В.).

Пищеварение в желудке и начальном отделе кишечника меняется при приеме пищи. И.П.Павлов и др. описали сложнорефлекторную (психическую), желудочную и кишечную фазы желудочной активности (кровотока, секреции, моторики, всасывания).

Сразу после приема пищи разветвляется сложная цепь физиологических - рефлекторных и гуморальных - изменений деятельности ЖКТ и других органов. Так, прием пищи стимулирует желчеобразование, моторику и секрецию кишечника и т.д. Описаны рефлекторные влияния растяжения пищевода пищевым комком на моторику кишечника ("пище-водно-кишечный рефлекс"), активация перистальтики тонкого кишечника при наполнении пищей желудка ("желудочно-кишечный рефлекс"), возбуждение сокращений толстой кишки при наполнении желудка (особенно у детей: дефекация после еды), подавление моторики толстой кишки при наполнении ампулы прямой кишки ("ректо-энтеральный рефлекс"), снижение вкусовой чувствительности при наполнении желудка и т.д.

Изменения активности пищеварительных и других органов вследствие приема пищи называют специфически - динамическим эффектом приема пищи. При этом повышается температура тела, количество поглощаемого O_2 и выдыхаемого CO_2 и т.д.

Однако прием пищи - это не столько восстановление питательных веществ в крови, сколько пополнение израсходованных запасов веществ. Эта регуляция с опережением называется регуляцией по возмущению: голод возникает при уменьшении запасов питательных веществ.

Легко используемым запасом питательных веществ в организме является гликоген гепатоцитов (до 6% печени, т.е. около 80 г) и миоцитов скелетных мышц (1% массы мышц, т.е. около 350 г), а также глюкоза межклеточной жидкости (0,1% от 10 л, т.е. 10г).

Медленно используемыми запасами пищевых веществ являются липиды (резервный жир). Жир составляет 16% (8-50%) веса тела взрослого человека. Часть жира входит в состав клеточных структур, другая часть - в состав адипоцитов жировой ткани подкожной клетчатки, сальника и др.

Содержащиеся в жировой ткани липазы активируются гормонами адреналином, норадреналином, глюкагоном, гормоном роста и др. Любые состояния человека, сопровождающиеся усиленным выделением этих гормонов, уменьшают запасы жира.

Недостаточная калорийность принимаемой пищи приводит к преимущественному снижению содержания жира (Keys A., Brozek J., 1953). Повышенная психическая активность (волнение) стимулируют избыточное потребление пищи.

Отсюда ясна зависимость голода от интенсивности физической и психоэмоциональной активности, которые сопровождаются быстрым расходом запасов питательных веществ, но сохранением показателей гомеостаза.

Поэтому появление голода после внутривенного введения инсулина (Bulatao E., Carlson A., 1924), охлаждения тела или гипогликемии у больных сахарным диабетом (Carlson A., 1916), а также низкокалорийной диеты (Edholm O. et al., 1955), увеличения частоты разрядов нейронов медиального гипоталамуса ("центра насыщения") и снижение ее у нейронов латерального гипоталамуса ("центра голода") при гипергликемии (Anand B. et al., 1964), подавления голода после введения глюкозы в кровь или введения глюкозы, жидкой пищи, мочи, раствора клетчатки в 12-ти перстную кишку (Hill R. et al., 1952, др.) указывают на различные источники сигнализации, определяющие адаптивные изменения голода и аппетита, возникающие вследствие изменений питания, окружающей температуры, физической и психической активности, возраста и др.

Вопросы для контроля

- 1.1 Объясните сущность пищеварения у человека
- 1.2 Почему пищеварение человека можно считать предварительным (начальным) расщеплением пищи?
- 1.3 В чем заключаются антигенные, гормональные и медиаторные свойства пищи?
- 1.4 Объясните на примерах подавление антигенно-гормонально-медиаторной активности пищи под влиянием гидролаз
- 1.5 Перечислите гидролазы желудочно-кишечного тракта человека
- 1.6 В чем заключаются особенности пищеварения человека?
- 2.1 Что представляет собой пищеварительный аппарат человека?
- 2.2 Опишите общий принцип построения пищеварительного канала человека
- 2.3 Опишите строение ротовой полости (зубы, десна, небо, щеки, язык)
- 2.4 Как построена стенка пищеварительного тракта у человека?
- 2.5 Опишите основные части желудка и клеточное строение желез желудка
- 2.6 Опишите строение желчевыводящих путей, а также образование и выделение желчи
- 2.7 Опишите строение толстого кишечника и механизм его моторики
- 3.1 Опишите строение печени и ее взаимосвязь с кровотоком
- 3.2 Объясните клиренсную (детоксицирующую) роль печени
- 3.3 В чем заключается про- и антикоагулянтная роль печени?
- 3.4 Объясните синтезирующую и депонирующую функцию печени
- 3.5 Какова роль печени в поддержании концентрации гормонов в крови?

- 3.6 В чем заключается иммунопродуцирующая роль печени?
- 4.1 Раскройте содержание понятия пищеварительный конвейер
- 4.2 Приведите примеры взаимосвязи кровотока, секреции и всасывания в желудочно-кишечном тракте
- 4.3 Каковы биофизические механизмы всасывания?
- 4.4 Объясните роль сокращений ворсинок кишечника, лимфотока и кровотока в механизме всасывания.
- 4.5 Опишите двигательную активность ЖКТ: автоматизм миоцитов стенки пищеварительного тракта, роль нервных сплетений, активности вегетативной нервной системы в регуляции моторики
- 4.6 Объясните механизм работы сфинктеров ЖКТ и различных видов (ритмическая сегментация, маятникообразные движения, перистальтика, антиперистальтика) двигательной активности ЖКТ
- 5.1 Сколько слюны, желудочного, панкреатического и кишечного соков, а также желчи выделяется за сутки в пищеварительный канал человека?
- 5.2 Каково отношение количества пищи и пищеварительных соков в химусе?
- 5.3 Что такое рекреция в пищеварительный канал?
- 5.4 Объясните сущность кишечно-печеночного кругооборота
- 6.1 Объясните содержание понятия голод
- 6.2 Каковы нейрофизиологические основы пищевой мотивации?
- 6.3 Что такое сенсорное и метаболическое насыщение?
- 6.4 Опишите физиологический механизм дефекации
- 7.1 В чем заключается сущность адаптации пищеварения человека к условиям жизнедеятельности?
- 7.2 Дайте определение понятию аппетит
- 7.3 Чем отличается сигнализация при голоде и аппетите?
- 7.4 Укажите запасы питательных веществ у человека
- 7.5 Объясните механизм изменения голода при психическом возбуждении, жарком и сухом, холодном и влажном климате
- 7.6 Каков механизм изменения голода при переходе от преимущественно мясной к преимущественно углеводной пище?

Глава 7. ВЫДЕЛЕНИЕ. Образование и выведение мочи

Содержание

§ 1. Жидкости внутренней среды человека, непрерывно возобновляясь, остаются неизменными

§ 2. Мочевая система - органы образования и выведения мочи

§ 3. Моча образуется в результате клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции в собирательных трубочках нефронов почек

§ 4. Количество и состав образующейся мочи изменяется при приеме пищи и жидкости, изменении физической и психоэмоциональной активности, а затем восстанавливается путем саморегуляции объема жидкостей тела и осмотического давления крови

§ 5. Образующаяся моча непрерывно удаляется из почек благодаря перистальтическим сокращениям чашечек, лоханок и мочеточников в мочевой пузырь, а накопившаяся моча выбрасывается при мочеиспускании

§ 1. Жидкости внутренней среды человека, непрерывно возобновляясь, остаются неизменными

Жидкости тела человека, образующие внутреннюю среду, непрерывно обновляются за счет поступления извне и выделения наружу и перераспределения между различными жидкими средами (компартаментами) организма. Перераспределение жидкостей между разными средами тела происходит путем перехода жидкостей через полупроницаемые клеточные и неклеточные мембраны. На мембранах создается осмотическое давление. Если масса тела не меняется, то общий баланс поступления и выделения жидкостей поддерживается благодаря саморегуляции. Основную роль в сохранении осмотического давления крови и количества жидкости в организме играют почки.

Жизнедеятельность человека происходит на фоне непрерывного метаболизма, сопровождающегося образованием и периодическим выделением из организма жидких, твердых и газообразных шлаков, а также периодического пополнения водой, солями, питательными веществами, витаминами и др.

Если масса тела не изменяется, то поступление воды и солей примерно равно их выделению. У ребенка и набирающего вес взрослого

человека поступление превышает выделение (положительный баланс), а у пожилого и худеющего взрослого человека поступление жидкостей ниже выделения (отрицательный баланс).

Взрослый человек принимает с пищей и напитками около 2,5 л воды в сутки. Примерно 0,3 л воды образуется при окислении жиров, белков и углеводов (эндогенная вода). Столько же жидкости (2,8 л) выделяется ежесуточно.

Баланс прихода и выделения жидкостей в организм человека указывает на существование гомеостаза жидкостей тела. Он поддерживается благодаря саморегуляции. Интенсивность возобновления жидкостей тела человека характеризует количество выделяющейся воды на 1 кг массы тела: у взрослого человека 40 мл воды/кг, у грудного ребенка - 140-200 мл/кг.

Выпиваемая жидкость всасывается в кровь, проникает в межклеточную жидкость и клетки тела и только после этого выделяется. Это называют циркулирующей жидкости в теле.

Поскольку обмениваемая жидкость составляет около 17% от общего количества жидкости в теле взрослого человека (42 л), а также потому, что разные виды жидкости (свободная или связанная вода) имеют разную подвижность и поступают и удаляются из организма с разной скоростью, поступающая вода выбрасывается не сразу. Особенно интенсивна циркуляция воды в желудочно-кишечном тракте и почках. Ежесуточно в начальные отделы кишечника поступает около 6 л жидкости в составе пищеварительных соков и всасывается обратно в кровь и лимфу через стенку толстого кишечника.

Табл.1. Содержание воды (%% массы ткани) в тканях взрослого человека (Pitts R., 1968)

ткань, орган	%%
Жировая ткань	20
Скелет	22
Печень	68
Мозг	75
Мышцы	76
Сердце	79
Почки, кровь	83

Табл.2. Содержание (м.экв/кг H₂O) ионов в теле (Lassiter W.etal., 1980)

ионы	плазма крови	межкл. жидк.	миоциты скелета
Na	148	141	10
K	4,3	4	150
Ca, Mg	7,5	6	40
всего	160	151	200
Cl	110	115	-
CO ₃	28	29	10
белок	16	-	40
другие	6,5	7	150
всего	160	151	200

Количество веществ, выводимых каждым из органов выделения, зависит от активности остальных. Так, при снижении деятельности

почек увеличивается выделение шлаков желудочно-кишечным трактом и кожей.

Основной компонент внутренней среды человека вода. Содержание воды в различных тканях взрослого человека указано в табл.1.

Физико-химические свойства воды - небольшой размер молекулы, низкая химическая активность, малое поверхностное натяжение, большая теплопроводность, др. - делают ее практически универсальным растворителем, легко проникающим через полупроницаемые мембраны тканей, сосудов и клеток. Проникновение воды через клеточные и неклеточные мембраны определяется законами диффузии, осмоса и активного переноса.

Основным фактором, определяющим перемещение воды через мембрану, является градиент концентрации ионов по обе стороны ее (табл.2).

Движение воды через мембраны зависит также от того, в каком виде находится вода в данном пространстве (компарменте, т.е. клетке, спинномозговой жидкости, плазме крови, межклеточной жидкости) тела. Вода, входящая в состав молекулы белков, жиров, углеводов и коллоидов, обновляется медленно. Быстрее обновляется свободная вода, содержащаяся вне и внутри клеток.

Общее содержание воды в теле взрослого человека массой 70 кг составляет 42 л. Из них внутриклеточной воды 28 л (40%) и внеклеточной 14 л (20%).

Внеклеточная вода содержится внутри (интравазальная) и вне (экстравазальная) сосудов. Внутрисосудистая вода составляет более половины объема крови и лимфы. Внесосудистая вода является основным компонентом спинномозговой, внутрисуставной (синовиальной), внутрибрюшной, внутриплевральной, внутриглазной жидкостей, эндо- и перилимфы внутреннего уха, желчи, пищеварительных соков, слезной жидкости, молока и межтканевой жидкости.

Непрерывный быстрый обмен воды и солей между кровью, лимфой и межклеточной жидкостью приводит к тому, что их состав оказывается сходным. Состав жидкостей различных клеток более разнообразен благодаря различиям проницаемости мембран этих клеток для тех или иных ионов.

Содержание воды, солей и др. в органах и тканях отражается в интегративном показателе - величине осмотического давления. Осмотическое давление - это сила, вызывающая движение растворителя через полупроницаемую мембрану. Осмотическое давление плазмы крови человека 7,8-8,1 атм. Оно определяется преимущественно содержанием Na^+ . Поэтому снижение содержания Na^+ в плазме крови сопровождается резким падением осмотического давления.

Уменьшение содержания Na^+ в плазме крови ниже 2,3 г/л не совместимо с жизнью. Менее значительные, хотя более трудно компенсируемые изменения осмотического давления происходят при

изменении содержания белков в плазме крови. В разные периоды жизни человека в тех или других органах циркуляция жидкости неодинакова. У взрослого человека особенно интенсивна циркуляция жидкости в желудочно-кишечном тракте и почках. Ежесуточно из крови в желудок поступает около 6 л жидкости и всасывается через стенку кишечника обратно в кровь и лимфу.

Табл.3. Способ и количество удаляемых шлаков у человека

Органы	Способ удаления	Компоненты	Количество, л/сутки
почки	мочевыделение	моча:мочевина, мочева я кислота, пурины, аминокислоты, креатинин, холестерин, липиды, уробилин, неорганические соли, др.	1,2
кожа	потоотделение*, секрeция сальных желез, перспирация	казеин, холестерин, жирные кислоты, метаболиты половых гормонов, неорганические соли, вода, др.	0,8
легкие	выдыхаемый воздух	эфирьы, летучие масла, вода, CO ₂ , др.	0,3
желуд.-кишечн. тракт	дефекация, выделение кала	метан, аммиак, индол, скатол неорганические соли, мочеви я, пурины, тироксин, др.	0,2

* пот:мочевина, холин, летучие жирные кислоты, натрия хлорид, вода, др.

Через стенку капилляров почек в межклеточные пространства проходит почти 120 л жидкости каждые сутки. У детей интенсивность циркуляции жидкости в тканях относительно выше, но соотношение в каждом органе иное, чем у взрослых. Продукты метаболизма удаляются из организма несколькими путями - с мочой, калом, слюной, выдыхаемым воздухом, пропотеванием (*perspiratio insensibilis* - неощущаемое пропотевание составляет у взрослого человека 0,4-0,6 л в сутки) жидкости через кожу, потом и секретом сальных желез кожи (табл.1).

§ 2. Мочевая система - органы образования и выведения мочи

Почки, мочеточники, мочевой пузырь и мочеиспускательный канал с кровеносными и лимфатическими сосудами и нервами называют анатомической мочевой системой. Мочеиспускательный канал входит

в состав половых органов. Почка состоит из извитых трубок - нефронов, кровеносных и лимфатических сосудов и вегетативных нервов. Эпителиоциты нефронов синтезируют ферменты, участвующие в транспорте ионов из полости нефронов в межклеточную жидкость и кровь. Мембраны эпителиоцитов нефронов имеют рецепторы к гормонам, медиаторам и иммуноглобулинам. Эпителиоциты нефронов и собирательных трубочек почки синтезируют гормоны, регулирующие функцию не только почек, но и других органов - ренин, дигидрокальциферол и эритропоэтин. Эпителиоциты кровеносных сосудов почки синтезируют простагландины. Болевая сигнализация возникает при растяжении почки, чашечек, лоханок, мочеточников, мочевого пузыря или мочеиспускательного канала. Эфферентная импульсация вызывает изменение просвета кровеносных сосудов почки, перистальтики и тонуса мочевыводящих путей.

Почки вместе с мочеточниками, мочевым пузырем и мочеиспускательным каналом, кровеносные и лимфатические сосуды и нервы образуют анатомическую мочевую систему. Мочеиспускательный канал входит в состав половых органов. Мочевая и половая системы образуют анатомическую мочеполовую систему. Почка - парный паренхиматозный орган весом 150 г, расположенный в поясничной области за брюшиной, покрытый плотной соединительнотканной оболочкой (капсулой).

Паренхима почки состоит из нефронов, кровеносных и лимфатических сосудов и нервов. **Нефроны** - вытянутые извитые трубки - располагаются радиально по отношению к входу (hilus) почки и состоят из капсулы Боумена-Шумлянского, проксимальных и дистальных извитых канальцев и петли (Henle). Несколько нефронов открываются в собирательную трубочку.

Стенка нефрона образована разными эпителиоцитами. Мембрана эпителиальных клеток имеет рецепторы к гормонам, иммуноглобулинам и некоторым биологически активным веществам. Цитоплазма эпителиоцитов содержит органеллы, с помощью которых синтезируются ферменты. Ряд ферментов эпителиоцитов стенки нефрона участвуют в транспорте компонентов первичной мочи: из полости нефрона в межклеточную жидкость (**обратное всасывание**, или **реабсорбция**) и из межклеточной жидкости в полость нефрона (**секреция**).

Часть эпителиоцитов синтезирует биологически активные вещества: клетки окологубочковой зоны - ренин (белок из 340 аминокислот с продолжительностью жизни 80 мин.), эпителиоциты собирательных трубочек - дигидрокальциферол (гормон, т.е. протеин, связывающий витамин Д, изменяющий экспрессию генов и усиливающий транскрипцию одних м-РНК и подавление других, в результате чего облегчается реабсорбция Ca^{2+} в нефроне и транспорт Ca^{2+} через мембрану эпителиоцитов стенки кишечника), окологубочковые эпителиоциты - эритропоэтин.

Эпителиоциты стенки капилляров артериол почки синтезируют простагландины (в частности P_{gE} и простаглицлин P_{gI}).

Кровеносные сосуды почки располагаются радиально и образуют две сети капилляров (лат. *rete mirabile* - чудесная сеть).

Чувствительные нервные окончания (рецепторы) автономной нервной системы обнаружены в капсуле, стенке мочевыводящих путей и мочевом пузыре. Раздражение этих рецепторов при увеличении объема почки, растяжении (камнем, скопившейся мочой) мочевыводящих каналов или мочевого пузыря вызывает нестерпимую боль (почечная колика).

Двигательные нервные окончания симпатической и парасимпатической нервной системы располагаются вблизи стенки артериол клубочков нефронов, в стенке мочеточников, мочевого пузыря и мочевыводящего канала. Выделяющиеся медиаторы изменяют тонус сфинктеров и перистальтическую активность чашечек и лоханок почек, мочеточников, мочевого пузыря и мочевыводящего канала.

Громадная поверхность кровеносных капилляров, контактирующих с трубчатыми образованиями почек (нефронов), обеспечивает начальную стадию образования мочи - фильтрацию плазмы крови. Поверхность капилляров одного клубочка нефрона равна 0,4 кв.мм, в каждой почке имеется 1 - 1,2 млн. нефронов, так что общая поверхность капилляров почек составляет 0,8 кв.м.

Отток части межклеточной жидкости из почки, удаление компонентов разрушенных клеток и др. происходит через лимфатические капилляры и сосуды почки.

§ 3. Моча образуется в результате клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции в собирательных трубчатках нефронов почек

Жидкие компоненты плазмы крови, выводимые через мочевые пути, называют мочой. Это продукты белкового (мочевина, мочева кислота, пурины, аминокислоты, уробилин, креатинин, аммиак, др.), липидного (холестерин, янтарная, кетоглютаровая, гиппуровая и др. кислоты) и углеводного обмена, а также неорганические соли и вода. Моча состоит не только из шлаков, но и гормонов (инсулин, глюкагон, тироксин, вазопрессин, др.), витаминов и ферментов. Моча образуется в результате просеивания (фильтрации) небольших, диаметром около 1,5 нм (молекулярной массой 60000) компонентов плазмы крови в клубочек, ферментативного (при участии транспортных белков) возвращения некоторых из них обратно в кровь через стенку петли и канальца нефрона и дополнительной секреции H^+ , NH_3^+ в нефрон.

Непрерывная деятельность почек направлена на:

а) предотвращение обезвоживания (антидиуретическая функция),

б) удержание в организме катионов, в особенности натрия, который является основным в создании осмотического давления (антинатрийуретическая функция),

в) удаление избытка водородных ионов и продуктов метаболизма (табл.1).

Благодаря этому сохраняется осмотический и волюметрический гомеостаз, т.е. поддержание постоянства осмотического давления крови, межклеточной жидкости и объема жидкости в теле. Образующийся в почках дигидрокальциферол обеспечивает сохранение оптимального для метаболизма содержания в крови ионов кальция.

Другие показатели гомеостаза поддерживаются также за счет эндокринной функции почек, т.е. синтеза биологически активных веществ: свертывание крови - простагландинов, артериального давления - ренина, др.

Результатом деятельности почек является моча - жидкость, содержащая повышенные количества продуктов метаболизма (мочевины, мочевой кислоты, креатинина, гиппуровой кислоты, аммиака, уробилина, янтарной, кетоглutarовой, фумаровой кислот, фенолов, порфиринов, др.), ионов Na, K, Ca, Mg, P, Cl, а также углеводы, гормоны, витамины и т.д. (табл.4).

Табл.4. Содержание, объем и скорость выделения некоторых компонентов плазмы крови в мочу

Вещество	Концентрация (ммоль/л) в		Скорость выделения, мкмоль/мин.	Объем выделения, ммоль/сут.
	плазме(P)	моче(U)		
Мочевина	1,2-7,0	160-580	292	330-580
Мочевая к-та	0,27	3,2	3,2	2,4-6,0
Креатинин	0,06-0,13	9,0-20,0	12	4,4-17,7
Глюкоза	5	следы	-	-
Na+	136-143	50-130	128	340
K+	3,5-5,0	20-70	54	100
Ca ⁺⁺	2,3-2,6	2,5-6,0		2,2-7,5
Mg ⁺⁺	0,7-1,1	1-9		0,7-8,0
Cl-	101-105	50-130	134	100-200
Pнеорг.	1,0-1,5	20-40		10-50
Pb ⁺⁺⁺⁺	0,07			0,2

Моча образуется в результате:

а) просеивания компонентов плазмы крови через стенку кровеносного капилляра в полость нефрона (клубочковая фильтрация),

б) возвращения части фильтрата обратно в кровь из извитых канальцев и петли нефрона (канальцевой реабсорбции), а также

в) переноса из отфильтрованной плазмы крови некоторых продуктов метаболизма в полость нефрона (канальцевая секреция).

Клубочковая фильтрация - это отделение (просеивание) мелких компонентов крови с молекулярной массой (ММ) менее 60 000 в мочу через стенку кровеносного капилляра и внутреннюю стенку клубочка нефрона. Клетки капилляра и прилегающие клетки капсулы нефрона не образуют сплошного слоя: между теми и другими имеются межклеточные пространства диаметром до 100 А. Эпителий кровеносных сосудов и капсулы нефрона задерживают только форменные элементы крови диаметром более 100 А, т.е. эритроциты и лейкоциты размером 9- 7 мкм, тромбоциты - 2 мкм и др. Находящиеся в плазме органические вещества, наиболее крупными из которых являются белки (ММ выше 60000, диаметр более 1,5 нм), задерживаются плотной мембраной, располагающейся между эпителицитами кровеносных капилляров и капсулы нефрона.

При разрывлении этой мембраны (например в случае возрастания в плазме крови водородных ионов, ферментов - гиалуронидазы, пермеазы, др.) в полость нефрона просеиваются компоненты крови диаметром более 1,5 нм и ММ выше 60 000 и даже клетки крови.

Фильтрация - процесс пассивный, определяемый соотношением противоположно направленных сил: капиллярного давления в клубочке с одной стороны и осмотического градиента внутриклеточного давления с другой (табл.5).

Табл.5. Факторы, определяющие величину фильтрации

Сиды	Величина, мм ртутн.ст.
Способствующие:	
капиллярное давление	50
Противодействующие:	
давление в капсуле клубочка	10
осмотический градиент	30
Фильтрационное давление	10

Поэтому небольшое снижение капиллярного давления в клубочке нефрона или повышение осмотического градиента (например вследствие увеличения содержания белков или снижения содержания воды в плазме крови) или повышение давления в капсуле нефрона вызывают снижение фильтрации. Противоположные изменения указанных величин вызывают увеличение фильтрации.

Образовавшаяся в результате фильтрации первичная моча содержит органические вещества - мочевину, мочевую, щавелевую, молочную, глюконовую и др. кислоты, аминокислоты, креатинин, холестерин, липиды, практически все гормоны, большинство ферментов (амилазы,

протеазы, липазы и др.), витамины (за сутки в мочу попадает витамина С - 15- 20 мг, тиамина - 100-300 мкг, рибофлавина - 0,2-0,8 мг, витамина РР - 4-8 мг), глюкозу, неорганические соли, др. Эти биологически важные вещества выводятся из организма в минимальных количествах.

Поскольку при фильтрации вещества покидают кровь, то это называют **очищением** (англ. clearance). Величину клубочковой фильтрации (очищения) для вещества X рассчитывают по отношению концентрации X в моче, умноженной на количество выделившейся мочи за единицу времени, к концентрации X в плазме крови.

В каждый момент в почке функционируют далеко не все нефроны. В функционирующем нефроне происходит клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция и секреция. В нефункционирующем нефроне фильтрация по сравнению с другими процессами мочеобразования резко снижена. Соотношение клиренса инулина, креатинина и этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) используется в клинике для количественной оценки **массы действующих нефронов**.

В результате клубочковой фильтрации за сутки образуется до 180 л первичной мочи, а выделяется около 2 л **окончательной мочи**.

Возвращение в кровь компонентов первичной мочи происходит благодаря **канальцевой реабсорбции**. Это процесс активный, осуществляющийся за счет расхода энергии и при участии находящихся в эпителиоцитах канальцев нефрона ферментов: натрий переносится суццин-дегидрогеназой, нуклеиновые кислоты - ди- и трифосфопиридиннуклетидазой, глюкоза - глюкоронидазой и глюкозо-6-фосфатазой и т.д. Обратное всасывание в нефронах основано на биофизических закономерностях транспорта ионов, воды и др. веществ через биологические мембраны (активный транспорт, диффузия, осмос) и похоже на всасывание в желудочно-кишечном тракте, секрецию медиаторов в нейронах и железистых клетках.

Канальцевая реабсорбция осуществляется в извитых канальцах, петле Henle и собирательных трубочках. В ближайшей к капсуле нефрона части канальца происходит реабсорбция фосфора, почти всей глюкозы, мочевины, аминокислот, 80% ионов натрия, калия, бикарбонатов, хлора и др. (обязательная, или облигатная реабсорбция). Вследствие этого объем первичной мочи уменьшается в 8 раз.

Остальная часть необходимых организму веществ первичной мочи реабсорбируется в канальце нефрона после петли Henle. Эта часть канальцевой реабсорбции осуществляет окончательную подстройку количества и состава выделяющихся с мочой веществ и аналогичных показателей жидкостей тела. Происходит это путем регуляции реабсорбции (необязательная, или **факультативная реабсорбция**).

В петле нефрона реабсорбция увеличивается благодаря близкому расположению и противотоку мочи в нисходящей и восходящей частях петли. Этот механизм называют поворотно-противоточным: активная

реабсорбция ионов за счет ферментов эпителиоцитов нисходящей части петли создает в окружающей ткани повышенную их концентрацию, что облегчает пассивную диффузию воды и мочевины из нефрона. Вследствие реабсорбции повышается удельный вес (нарастание концентрации солей) и снижается количество образовавшейся мочи.

Особенно сильно увеличивается содержание в моче водородных ионов, калия, креатинина, аммиака и гиппуровой кислоты вследствие их секреции в полость канальца нефрона.

Секреция в собирательных трубочках - активный, происходящий с затратой энергии процесс избирательного удаления компонентов межклеточной жидкости ткани почки в мочу против градиента концентрации с помощью ферментов эпителиоцитов нефрона. Секретируются преимущественно чужеродные, а не эндогенные (образовавшиеся в результате метаболизма) вещества. Так, благодаря секреции водородных ионов в моче их концентрация почти в 800 раз выше, чем в плазме крови.

Секреция осуществляется 3-мя транспортными независимыми механизмами: выделения органических кислот (парааминогиппуровой, диодраста, пенициллина, фенолового красного), выделения сильных органических оснований (тетраэтиламмоний, никотинамид, др.) и выделения этилендиаминтетрацетата (ЭДТА). Однако мочевина секретируется (выделяется) пассивно.

Клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция и секреция создают градиент давления мочи в нефроне, который является причиной перемещения мочи по нефрону. Время прохождения мочи по всей длине нефрона (35 - 50 мм) составляет 1-3 мин. Взаимосвязь процессов мочеобразования в нефроне проявляется в соотношении между величиной фильтрации и реабсорбции, равном примерно 3:2.

§ 4. Количество и состав образующейся мочи изменяется при приеме пищи и жидкости, изменении физической и психоэмоциональной активности, а затем восстанавливается путем саморегуляции объема жидкостей тела и осмотического давления крови

Периодический прием пищи и жидкости, разный уровень физической и психоэмоциональной активности человека вызывают изменения количества и состава поступающих в кровь и ткани количеств воды и солей, а также перераспределения их между внутрисосудистой, внесосудистой, межклеточной и внутриклеточной, связанной и свободной водой. Изменяющиеся под влиянием физической и психоэмоциональной активности деятельность головного мозга, тонус автономной нервной системы и выделение гормонов железами внутренней секреции быстро меняют кровотоки в органах, в том числе почках. В результате изменяется

клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция и секреция. Кроме того, в зависимости от поведения меняется гомеостаз, в частности объем и осмотическое давление тех или иных жидкостей (крови, лимфы, межклеточной или внутриклеточной жидкости, т. д.).

Возбуждение хемо- и механорецепторов сосудов и тканей, в особенности головного мозга (гипоталамуса), вызывает усиление или снижение выделения гормонов и биологически активных веществ (вазопрессин, альдостерон, др.). Измененные количества гормонов меняют спустя десятки минут клубочковую фильтрацию, канальцевую реабсорбцию и секрецию. Выделение избытка шлаков с мочой восстанавливает некоторые показатели внутренней среды организма. Возбуждение структур головного мозга вследствие повышения осмотического давления крови, а также повышение вязкости слизи ротовой полости вызывает жажду.

Количество, состав, удельный вес и др. показатели мочи меняются в зависимости от питания, приема жидкости, интенсивности физической и психической активности, особенностей обмена веществ тех или иных органов и тканей и т.д. Так, после приема белковой пищи, глюкозы, хлорида натрия содержание их в моче возрастает. Съеденная свекла окрашивает мочу в красный цвет.

Эти колебания показателей мочи определяются изменениями мочеобразования.

Обнаружены суточные колебания клубочковой фильтрации, обусловленные уровнем психофизической активности и биологическими ритмами: в 6-9 час. она составляет 80-100 мл/мин., в 12-15 час. 150-180 мл/мин.

У людей с повышенной психоэмоциональной активностью, потребляющих к тому же избыточные количества белковой пищи, повышена вероятность образования камней в почках вследствие развивающегося нарушения активности ферментов эпителиоцитов почек - недостаточности гипоксантинфосфорибозилтрансферазы и повышения активности глутатионредуктазы - снижается выведение мочевой кислоты и повышается ее содержание в плазме крови.

Физическая нагрузка, сопровождающаяся изменением кровотока в почках, вызывает снижение клубочковой фильтрации. Даже переход из горизонтального в вертикальное положение приводит к уменьшению клубочковой фильтрации.

Быстрое повышение объема циркулирующей крови, например при погружении в воду, подавляет выделение вазопрессина и приводит к медленному возрастанию диуреза.

При физическом и психоэмоциональном напряжении изменяется как клубочковая фильтрация, так и канальцевая реабсорбция и секреция, в частности возрастает реабсорбция Na^+ и секреция K^+ и H^+ . Боль и в меньшей степени страх вызывают резкое снижение мочеобразования (болевая анурия). Эти изменения обусловлены повышением активности

сосудов, снижение почечного кровотока и уменьшение клубочковой фильтрации. Продолжительное снижение мочеобразования вызвано активацией лимбических структур головного мозга, приводящих к усилению секреции антидиуретического гормона (вазопрессина).

Повышение температуры тела, снижение венозного кровотока приводит к снижению кровотока в почках, уменьшению клубочковой фильтрации и диуреза.

Длительные влияния климатических условий также вызывают специфические изменения выделения, в том числе мочеобразования. На Крайнем Севере усиливается мочеобразование, снижается секреторная и моторная деятельность желудочно-кишечного тракта, а также выделение газообразных продуктов через дыхательные пути (параллельно с углублением и урежением дыхательных движений - "полярной одышкой"). В условиях жаркого, сухого климата (аридной зоны) усиливается перспирация метаболитов с поверхности кожи, снижается активность желудочно-кишечного тракта, уменьшается мочеобразование, увеличивается выделение воды через легкие (без изменения дыхания).

Та или иная форма поведения сопровождается перестройкой активности структур головного мозга, в частности гипоталамуса и гипофиза. В результате изменяется секреция адренкортикотропного гормона, изменяющего выделение других гормонов, в том числе альдостерона корковым слоем надпочечника. Альдостерон, связываясь с рецепторами эпителиоцитов нефронов, изменяет активность ферментов, участвующих в реабсорбции ионов.

Различные изменения мочеобразования условно подразделяются на регулирующие, которые отклоняют показатели внутренней среды, и саморегулирующие, которые возвращают эти показатели в исходное состояние.

Одним из показателей внутренней среды организма, поддерживаемых на определенном уровне с участием почек, является осмотическое давление плазмы крови. Величина и состав выделяющейся мочи определяются в значительной степени естественной стимуляцией хеморецепторов кровеносных сосудов и структур головного мозга (гипоталамуса). Они возникают под влиянием изменения концентрации ионов H^+ , Na^+ и особенно воды.

Непрерывные потери воды в процессе жизнедеятельности приводят к повышению осмолярности внутренней среды. Это сопровождается усилением секреции вазопрессина, который изменяет проницаемость клубочков, канальцев и собирательных трубочек для воды и в конечном итоге уменьшает количество выводимой мочи. Поэтому через 20-30 мин. после усиления секреции вазопрессина выделение воды с мочой уменьшается.

Повышение содержания вазопрессина увеличивает проницаемость эпителиоцитов клубочков (связывание с рецептором V1

мембран), активируя синтез простагландинов, а также реабсорбцию воды в канальцах нефронов и собирательных трубочках (связывание с рецептором V2 мембран) вследствие увеличения поверхности мембран (образование переносящих воду вакуолей). Поэтому количество выводимой мочи снижается.

Основным гормоном, регулирующим выделение натрия с мочой, является альдостерон. Через час после повышения содержания альдостерона в плазме крови активируются транспортеры (K.Na.ATФ-аза, др.) ферменты эпителиоцитов нефрона и возрастает обратное всасывание Na⁺ и др. (табл. 6,7).

Если повышение осмолярности крови сопровождается изменением кровотока в почках, то повышается секреция ренина и образование ангиотензина, который повышает чувствительность рецепторов нейронов гипоталамуса к содержанию Na⁺.

Одновременно повышение осмолярности внутренней среды возбуждает нейроны гипоталамуса и способствует развитию жажды. Кроме того, в формировании жажды участвует импульсация от рецепторов полости рта, возрастающая при повышении вязкости слюны. Условнорефлекторные механизмы жажды лежат в основе вторичных (приобретенных) мотиваций, запускаемых внешними, ставшими сигнальными стимулами (например, разговор о соке, квасе, напитках).

Табл. 6. Влияние гормонов на выделение воды с мочой
(Брин В.Б., 1989)

Процессы мочеобразования	Увеличивают	Уменьшают
клубочковая фильтрация	простагландины атриопептин прогестерон тестостерон глюкокортикоид окситоцин глюкагон тироксин паратгормон гонадотропин	ангиотензин вазопрессин норадреналин тромбосан лейкотриены
канальцевая реабсорбция	вазопрессин пролактин ангиотензин инсулин эстрогены гонадотропин	простагландины атриопептин кинины эпифизин паратгормон кальцитриол тироксин

§ 5. Образующаяся моча непрерывно удаляется из почек благодаря перистальтическим сокращениям чашечек, лоханок и мочеточников в мочевой пузырь, а накопившаяся моча выбрасывается при мочеиспускании

Образующаяся в нефронах моча под влиянием гидростатического давления непрерывно поступает в собирательные трубочки. Далее, по лоханкам и мочеточникам, моча перемещается активно: обладающие автоматизмом неисчерпаемые миоциты стенок мочевыводящих путей, сокращаясь синхронно, создают распространяющиеся к мочевому пузырю волны сокращений, которые перемещают мочу. Эти периодические сокращения зависят от активности автономной нервной системы и выделяющихся медиаторов, гормонов и др. биологически активных веществ крови.

Наполнение и растяжение стенок мочевого пузыря вызывает увеличение импульсации по чувствительным нервам автономно нервной системы. Достигая высших отделов мозга, эта импульсация формирует позыв (мотивацию) к мочеиспусканию. Осуществляется соответствующее поведение: подыскивается место, принимается определенная поза, происходит натуживание и т.д. Сочетанная активность соматических и вегетативных нервов ведет к раскрытию сфинктеров мочевого пузыря и мочеиспускательного канала и сокращению диафрагмы, мышц передней брюшной стенки и тазового дна.

Моча из нефронов непрерывно поступает в собирательные трубочки, затем на поверхность чашечек, в лоханки и мочеточники. Миоциты стенки мочевыводящих путей обладают автоматизмом. Небольшие порции мочи немного растягивают и химически раздражают эти миоциты, усиливая их перистальтику. Активность миоцитов мочевыводящих путей, как и др. возбудимых клеток, зависит также от активности автономной нервной системы и гормонального фона.

Поступающая в мочевой пузырь моча накапливается, поскольку отверстие мочевыводящего канала закрыто складкой слизистой и тонически сокращенным сфинктером. Активность миоцитов сфинктера определяется теми же факторами, что и активность миоцитов мочевыводящих путей.

В естественных условиях удаление мочи представляет собой поведенческий акт. Побуждение (позыв) к мочеиспусканию возникает под влиянием учащения афферентной сигнализации от механорецепторов мочевого пузыря, возбуждаемых растяжением стенок наполняющейся мочой. Сигнализация по афферентным вегетативным нервам поступает в спинной мозг и достигает лимбических и неокортикальных структур головного мозга.

Табл.7. Влияние некоторых гормонов на канальцевую реабсорбцию ионов (Брин В.Б., 1989)

	Увеличивают	Уменьшают
натрий	альдостерон вазопрессин ангиотензин эстрогены глюкагон соматропин инсулин	атриопептин простагландины паратгормон прогестерон окситоцин глюкокортикоиды тироксин
кальций	паратгормон кальциториол вазопрессин глюкагон соматропин	кальцитонин
магний	паратгормон вазопрессин глюкагон соматропин	адреналин
фосфат	кальцитриол соматропин	паратгормон кальцитонин
хлорид	альдостерон соматропин вазопрессин	простагландины атриопептин паратгормон
бикарбонат	паратгормон	
калий (суммарно: реабсорбция, екреция)	альдостерон	тестостерон прогестерон соматропин с инсулин
протон	альдостерон	кальцитриол

Достаточное для возникновения позыва растяжение мочевого пузыря появляется при накоплении в мочевом пузыре 200-300 мл мочи. Вследствие способности мочевого пузыря к растяжению дальнейшее наполнение пузыря вплоть до 500 мл происходит без изменения внутрипузырного давления. При сильном растяжении мочевого пузыря

появляются произвольные сокращения стенок мочевого пузыря и расслабление внутреннего сфинктера мочеиспускательного канала.

Мочеиспускание - это координированное расслабление сфинктеров мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, сокращение стенок мочевого пузыря и мышц брюшной стенки и тазового дна, осуществляющееся при определенной позе.

Произвольно регулируется поза, расслабление наружного сфинктера мочеиспускательного канала, напряжение мышц брюшной стенки и тазового дна. Произвольно регулируется возбудимость нейронов поясничного отдела спинного мозга, способствуя или подавляя мочеиспускание. У ребенка до 1 года мочеиспускание осуществляется произвольно.

Вопросы для самоконтроля

- 1.1 Что такое циркуляция жидкости в теле? Через какие структуры проникают циркулирующие в теле жидкости?
- 1.2 Как соответствует активность клеток содержанию в них воды?
- 1.3 Сколько вне- и внутриклеточной воды есть в теле человека?
- 1.4 Каково осмотическое давление ($p_{осм}$) крови? Какими факторами определяется?
- 1.5 Какими путями удаляются шлаки из тела человека?
- 2.1 Какие органы образуют мочевую систему?
- 2.2 В каких органах образуется и через какие выводится моча?
- 2.3 Нарисуйте схему почки, кровеносных сосудов и расположения нефронов в почке
- 2.4 Что такое "чудесная сеть" почки?
- 2.5 В каких структурах почки синтезируются ренин, дигидро-кальциферол и эритропоэтин?
- 2.6 Какие рецепторы и нервы передают сигнализацию о состоянии мочевых органов?
- 2.7 В каких структурах заканчиваются эффекторные нервы мочевой системы?
- 3.1 Что такое масса действующих нефронов, клиренс ?
- 3.2 Объясните общий принцип образования мочи
- 3.3 Почему почку называют антидиуретическим и антинатрийуретическим органом?
- 3.4 Что такое моча? Ее состав ? Каково содержание в моче и крови витаминов, естественных антител и гормонов?
- 3.5 Как осуществляется клубочковая фильтрация? Почему образуется так много первичной мочи?
- 3.6 Как происходит облигатная и факультативная канальцевая реабсорбция?
- 3.7 Какие вещества секретируются в собирательные трубочки?

- 3.8 Каковы механизмы секреции в собирательных трубочках?
- 3.9 В чем заключается сходство секреции H^+ в эпителиоцитах нефрона и желудка?
- 4.1 Объясните общие принципы регуляции мочеобразования. Какова причина и способы изменения мочеобразования ?
- 4.2 Опишите механизм болевой анурии
- 4.3 Как изменяется образование мочи при физической работе, психоэмоциональном напряжении, повышении температуры тела, днем и ночью?
- 4.4 Каков механизм действия альдостерона и антидиуретического гормона на канальцевую реабсорбцию? Почему эти гормоны действуют на клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию противоположным образом?
- 4.5 Как изменяют мочеобразование тироксин, атриопептин, ангиотензин, прогестерон?
- 4.6 Как влияют инсулин, глюкагон и адреналин на канальцевую реабсорбцию ионов Na , K , Mg ?
- 4.7 Нарисуйте функциональную систему поддержания $p_{осм}$ крови
- 5.1 Как перемещается моча по нефрону? Чем отличается перемещение мочи по чашечкам, лоханкам и мочеточникам?
- 5.2 Опишите физиологию мочеиспускания
- 5.3 Как формируется побуждение (позыв) к мочеиспусканию?
- 5.4 В чем заключается произвольный компонент мочеиспускания?

Глава 8. ИММУННЫЕ ОСНОВЫ ГОМЕОСТАЗА

Содержание

§1. **Иммунитет** - системная деятельность иммунных органов, обеспечивающая жизнедеятельность клеток организма путем обнаружения и удаления чужеродных структур и веществ

§2. **Антигены** - макромолекулярные соединения с жесткой структурой, вызывающие иммунный ответ

§3. **Органы иммунной системы** - анатомические образования, создающие иммунную готовность нейтрализовать чужеродные структуры и вещества

§4. **Клеточные и гуморальные показатели иммунитета** - характеристики клеток крови и веществ внутренней среды, отражающие иммунную активность

§5. **Иммунный ответ** - последовательно развертывающаяся, каскадная, многоуровневая реакция готовых антител и иммунных органов на антиген, сопровождающаяся изменением клеточной активности, кровотока и микроциркуляции

§6. **Регуляция иммунитета** - воздействия на активность иммунных органов, повышающие или подавляющие иммунные ответы

§7. **Функциональная система поддержания постоянства** клеток организма - динамическое взаимодействие органов, тканей и неклеточных структур, поддерживающее постоянство клеток тела с помощью саморегуляции

§1. **Иммунитет** - системная деятельность иммунных органов, обеспечивающая жизнедеятельность клеток организма путем обнаружения и удаления чужеродных структур и веществ

Внешние и внутренние факторы меняют клеточные циклы здорового человека. В результате образуются аномальные (чужеродные, или синтезированные не так, как свои собственные) молекулы и клетки. Специальные клетки крови и других тканей продуцируют и поддерживают достаточную концентрацию фиксированных на клетках и свободных молекул, которые распознают, связывают (преобразуют) и выводят из организма аномальные молекулы и клетки.

Перераспределение частиц и клеток "иммунного надзора" во все ткани организма происходит через кровотоки и лимфоток, а также транспорт через гистогематические барьеры.

Иммунитет (от лат. *immunis*) дословно означает свободный от чего-либо. Организм здорового человека непрерывно освобождается от веществ и структур, в том числе болезнетворных, как попадающих в него извне, так и образующихся внутри организма.

Источниками внешних (экзогенных) веществ и структур являются компоненты пищи, химические примеси воздуха и капельки жидкости, микроорганизмы, попадающие на кожу, в легкие, желудочно-кишечный тракт. Эндогенными (возникающими в самом организме) веществами, нарушающими постоянство внутренней среды и выводимыми с помощью иммунных механизмов, являются аномальные (мутантные) клетки и их компоненты, появившиеся при делении клеток, внутриклеточном синтезе веществ, метаболиты (шлаки) и др.

Тело человека состоит примерно из 10^{12} - 10^{13} генотипически похожих клеток. Если принять, что при делении клеток каждая миллионная клетка подвергается мутации, то в любой момент в организме человека есть примерно 10 млн. аномальных клеток.

Благодаря иммунитету организм опознает, связывает, разрушает и выводит вещества и структуры. Вещества, отличающиеся по происхождению от собственных структур, называют чужеродными.

Иммунитет - способность специальных клеток и жидкостей организма опознавать, связывать и удалять (выводить) вещества и структуры, происходящие из клеток других организмов или потерявших сходство с клетками собственного тела.

Иммунитет поддерживает жизнедеятельность организма путем выведения изношенных клеток, белков (гемоглобин, др.), шлаков, возобновления специфических для организма белков, клеток, в том числе клеток крови определенной группы, сохранения чужеродного плода во время беременности, и др. Поэтому понятие иммунитета шире способности защищаться от инфекции. Хотя значение инфекции очевидно: около 50% здоровых людей является носителями болезнетворных микроорганизмов (Лебедев К.К., др., 1989).

Таким образом, иммунитет поддерживает определенные (молекулярные) показатели гомеостаза и, значит, здоровья человека: динамическое равновесие количества удаляемых и восстанавливаемых клеток, тканей и жидкостей тела.

Эти показатели гомеостаза включают не только постоянство жидких сред организма, но и нормальную жизнедеятельность клеток-интенсивность митоза и мейоза, дифференцировку клеток, скорость образования клеточных клонов, продолжительность жизни клеток и др. Показатели гомеостаза, в том числе количество клеток каждого типа, как и размеры органов зависят от характера жизнедеятельности.

Так, при тренировке возрастает не только мышечная масса, обмен структур костей, связок, сухожилий, нейронных, синаптических, глиальных и др. структур мозга, кровотоков активных органов и тканей, но и размеры кишечника, пищеварительных желез и др.

Восстановление и умножение структур невозможны без участия иммунных механизмов, создающих "нормальный", идентичный собственному, клеточный состав увеличенной мышцы или другой структуры.

Здоровье означает поддержание как психического, так и телесного - не только жидкостного, но и структурного - гомеостаза. Одним из механизмов гомеостаза является поддержание иммунитета - определенного уровня активности клеток (лимфоцитов, лейкоцитов, эпителиоцитов, др.), синтезирующих и выделяющих естественные антитела (глобулины и др.) в кровь и другие жидкости тела. Сохранение постоянства клеток и их производных есть результат деятельности иммунной системы.

Воздействие формирует систему ответа на него. Непрерывность антигенных воздействий на организм поддерживает иммунитет здорового человека. Помещенный в стерильные условия (стерильная пища, вода, окружающая среда) организм (гнотобионт, греч. gnotos - известный, biontos - живой организм) теряет иммунитет.

Раздражителями для органов иммунной системы являются антигены - сложные химические вещества, микроорганизмы, появляющиеся в результате деления аномальные клетки или их компоненты.

Эти антигенные воздействия вызывают ответы "органов" иммунной системы - костного мозга, тимуса, селезенки, пейеровых бляшек стенки кишечника, лимфоузлов, лимфатических сосудов и др. Степень активности органов иммунной системы, вызванная воздействием внутренних и внешних антигенов, описывается как состояние - **иммунный статус** человека, или иммунитет. Условно выделяют клеточные и гуморальные показатели степени активности иммунных органов.

Человек остается здоровым до тех пор, пока не нарушается динамическое равновесие между антигенным воздействием и активностью иммунной системы. Поэтому иммунная система - понятие не столько морфологическое, сколько функциональное.

Врожденный иммунитет - образованная во внутриутробной жизни способность клеток синтезировать мембранные рецепторы к антигенам других организмов, других тканей и некоторым микроорганизмам, а также синтезировать соответствующие антитела и выводить их в жидкости тела.

Во время внутриутробного онтогенеза происходит коммитирование всех клеток, в том числе клеток крови, к антигенам другого организма и к антигенам других тканей.

Поэтому главной частью врожденного иммунитета является приобретение мембранами клеток молекул-рецепторов, способных связываться с определенными молекулами, фиксированными или продуцируемыми клетками других организмов (материнского), а также собственными клетками других органов и тканей. Эту часть врожденного иммунитета (иммунного статуса) называют главным комплексом гисто-совместимости.

В течение антенатального онтогенеза формируется также иммунитет к некоторым микроорганизмам.

Приобретенный иммунитет - образованная во внеутробной жизни способность клеток синтезировать мембранные рецепторы к экзогенным антигенам. В общем приобретенный иммунитет менее устойчив, чем врожденный.

§2. Антигены - это макромолекулярные соединения с жесткой структурой, вызывающие иммунный ответ организма

Макромолекулы, отличающиеся по происхождению и строению от основной массы клеток организма и вызывающие иммунный ответ, называют антигенами (АГ). АГ поступают извне (пищевые, микробные; бытовые) или образуются внутри (эндогенные) организма. Антигенность вещества относительна: она зависит от способности клеток и находящихся в жидкостях тела веществ распознавать АГ. Антигенность молекул может усиливаться или ослабевать в случае соединения их с другими. Антигенны клетки плода по отношению к матери, сперма относительно слизистой влагалища, кровь одного человека относительно другого.

Иммунная система реагирует на химические вещества различно: легче связывает такие, к которым имеет специальные молекулы-рецепторы. Такие вещества называют антигенами. Другие вещества реагируют с иммунными соединениями и могут разрушать их.

Значит, **антигены** (греч. anti -против, genao- создавать) - это воспринимаемые иммунной системой химические раздражители (адекватные), вызывающие иммунные реакции.

По химическому строению антигены разнообразны. Большинство из них представляет собой макромолекулярные (масса молекулы 10 тыс. и более) соединения достаточной жесткости. Антигенами могут быть белки, пептиды, полисахариды, нуклеиновые кислоты, комплексные соединения и др.

Обычно увеличение молекулярного веса антигена сопровождается повышением его иммунореактивности. Однако белки одинаковой молекулярной массы (гемоглобин и альбумин) могут иметь разную иммунореактивность. Агрегированные антигены (объединенные с другими на поверхности клеток крови, бактерий, др.) более иммунореактивны, чем отдельные антигены.

Антигенность, т.е. способность вызывать иммунный ответ, приобретается в ходе внутриутробного или внеутробного развития человека.

Главным свойством антигена является его чужеродность, т.е. особенности молекулы, образованные иным, непохожим на собственный, набором синтезирующих ферментов. Антигенная чужеродность проявляется в перестройке внутриклеточного синтеза. Для предотвращения этого антиген разрушается с помощью иммунной системы.

"Происхождение" антигена определяет расположение радикалов в его молекуле. Наиболее важная часть расположения радикалов молекулы антигена, которая характеризует его происхождение, называется **детерминантой** (эпитопом) **антигена**.

В отличие от химической реакции, взаимодействие антигена с антителом происходит не со всеми однотипными молекулами, а только с той их частью, которая имеет соответствующие детерминанте активные центры - **антидетерминанты антитела**.

Поэтому антигенность имеет свойство **иммунной избирательности**.

Фиксированный на плазматической мембране клеток набор антигенов образует **главный комплекс гистосовместимости (ГКС)**. Поскольку ГКС человека обнаружен на лейкоцитах, они были названы HLA (human leukocyte antigen). Структура антигенов ГКС похожа на молекулу иммуноглобулина G. Антигены ГКС человека представлены гликопротеидами 5 классов (групп): HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D, HLA-DR. Каждый класс антигенов ГКС состоит из десятков разных антигенов. Специфичность ГКС определяется наличием соответствующих антигенов.

Аномальные клетки имеют на своих мембранах образованные с участием вируса антигены Т (англ.tumor - опухоль). Узнавание Т-антигенов таких клеток рецепторами (антителами) цитотоксических Т-лимфоцитов (Тц - тимус-зависимые цитотоксические лимфоциты) и связывание тех и других клеток приводит к разрушению и выведению из организма аномальных клеток.

Антигенность одних тканей организма относительно других неодинакова. Метаболиты крови и некоторых жидкостей внутренней среды человека (**индивидуальноспецифические антигены**) не антигенны для других тканей того же организма. Достаточно крупные метаболиты органов и тканей, отделенные от внутренней среды гистогематическими барьерами - гематоэнцефалическим, гематоофтальмическим, гематотестикулярным, др. - являются антигенами для других тканей организма (**органно - или гистоспецифические антигены**). В случае повышения проницаемости гистогематического барьера, например при стрессе, усиленной физической нагрузке и др., в кровь поступают гистоспецифические антигены мозга, семенников, хрусталика, желез внутренней секреции, вызывая иммунный ответ.

Антигены групп крови представляют собой олигосахариды, связанные с белками поверхности мембран клеток крови. В настоящее время известно более 160 различных антигенов, образующих свыше 20 групп крови. Наиболее распространена АВНО (0) система групповой принадлежности крови. Антигены данной системы объединены в 3 вида: 1) гликофосфолипиды и гликопротеины на поверхности эритроцитов и других клеток, 2) олигосахариды молока и мочи и 3) олигосахариды, связанные с муцинами, секретлируемыми желудочно-кишечным, мочевыделительным и дыхательным трактами.

Антигенными свойствами обладают клетки и жидкости плода по отношению к матери. Иммунный ответ здоровой беременной женщины не развивается вследствие специфического его подавления (развития **иммунологической толерантности**).

Антигенность - чрезвычайно относительный признак: специфическая иммунологическая реакция на антиген определяется не столько свойствами антигена, сколько наличием антител к нему. Антигенность изменяется под влиянием химических веществ. Так, адьювантами (лат. *adjuvare* - помогать) названы вещества, усиливающие иммуногенность различных антигенов (неспецифический эффект). Депонируя антигены, адьюванты усиливают взаимодействие антигенов с антителами.

Адьювантами являются минеральные масла, гидроокиси и фосфаты алюминия, Д-воска и др. В присутствии адьювантов антигенные свойства приобретают низкомолекулярные соединения. Например, глюкагон - полипептид с ММ 3.500 - в присутствии адьюванта становится антигеном. Пиранозные и фукозные кольца, увеличивая жесткость синтетических полипептидов и полисахаридов, придают им свойства антигенности.

Кроме того, антигенность химических соединений зависит от чувствительности (реактивности) иммунной системы.

Резкое повышение чувствительности иммунной системы проявляется, в частности, в виде аллергической реакции. Антигены, чувствительность к которым значительно усилена и которые вызывают аллергическую реакцию, названы **аллергенами** (греч. *allos* - иной, *ergen* действие).

Пищевые аллергены вызывают усиленный иммунный ответ не столько благодаря своей природе (наиболее часто аллергическую реакцию вызывают лактоглобулин коровьего молока, казеин, овальбумин яиц, белки крабов, раков и др.), сколько снижением иммунных свойств кишечной стенки, в частности способности секретировать IgA, недостаток которых способствует ускоренному всасыванию нерасщепленных белков и пептидов.

По источнику антигены делят на эндогенные и экзогенные. Эндогенными антигенами являются аномальные клетки и их компоненты, а также эмбрион для матери. Экзогенными антигенами

являются попадающие на поверхность и слизистые оболочки, а также в желудочно-кишечный тракт белковые и полисахаридные вещества пищи, пыли, жидкости, воздуха, а также микроорганизмов.

Стафилококки, грибки, микобактерии обнаруживаются в глубоких слоях кожи, протоках сальных и потовых желез здорового человека. Носовые ходы и носоглотка задерживают в 1 час до 14.000 микроорганизмов (стафилококки, стрептококки, дифтерийные палочки, мико-бактерии, др.). Во рту, кишечнике, особенно в толстом присутствует разнообразная микрофлора.

Пищевые и другие экзогенные антигены изменяют иммунный статус человека. Так, круглые черви - аскариды, трихинеллы, др., попадающие в пищеварительный канал, подавляют иммунитет. Амебы, токсоплазма, giardia, др., попадая в пищеварительный канал, могут как подавлять, так и усиливать иммунный ответ.

Имеют свою флору и наружные половые органы. Несовместимость антигенных свойств, обусловленных различием микрофлоры половых органов супругов, может быть причиной бесплодного брака (10-25% бесплодия). Сперма, содержащая антигены, агглютинирует в результате встречи с антителами слизи влагалища. Повторные половые сношения приводят либо к усилению, либо к снижению образования антиспермальных антител. Снижение антиспермальных антител выявлено у женщин при пользовании презервативами.

Бытовые аллергены входят в состав пыли (нитраты, смолы, лаки, биологические частицы, др.), косметических средств, покрытий мебели, стен, красок для одежды, обуви и т.д. Мужской H-Y-антиген клеточной поверхности обеспечивает дифференцировку первичной гонады в семенник.

§3. Органы иммунной системы - анатомические образования, участвующие в формировании иммунной готовности организма нейтрализовать чужеродные структуры и вещества

Костный мозг, тимус, селезенка, лимфоузлы, пейеровы бляшки кишечника, миндалины и червеобразный отросток являются образованиями, в которых непрерывно образуются и созревают клетки, способные осуществлять "иммунный надзор" в человеческом теле. Эти иммунные органы и ткани непрерывно обмениваются между собой клетками и молекулами, создавая достаточный уровень антител в каждой ткани. Активность органов иммунной системы регулируется автономной нервной системой и гуморальными веществами.

Постоянное воздействие антигенов поддерживает активность органов иммунной системы - костного мозга, тимуса, пейеровых бляшек кишечника, миндалин, селезенки, лимфоузлов. Эти анатомические образования условно делятся на центральные (первичные) и

иммунной системы, из которых клетки крови расселяются в остальные ее органы. Эти клетки синтезируют антитела к соответствующим антигенам и населяют ими жидкости тела - кровь, слизь, пот, секреты.

Костный мозг - центральный (первичный) орган кроветворной ткани, называемой миелоидной (греч. *mielos* - мозг, *oideos* - похожий). Это сеть контактирующих между собой (с помощью десмосом) ретикулярных клеток и волокон (стромы) вокруг артериол, синусоидов (тонкостенных капилляров большого диаметра, лат. *sinus* - полый, *oideos* - подобный) и венул, пространство которой заполнены предшественниками клеток крови, макрофагами и жировыми клетками, не связанными между собой контактами.

Отсутствие контактов между основной массой клеток - предшественниц форменных элементов крови обеспечивает относительную самостоятельность их функционирования, подвижность и сменяемость всей ткани. Миелоидная ткань располагается внутри жесткого костного каркаса.

Костный мозг - производное клеток крови. У эмбриона человека колониеобразующие единицы (КОЕ) появляются в печени. Это мелкие, подвижные, самообновляющиеся благодаря митозу клетки, группирующиеся в колонии (скопления). При делении КОЕ образуются клетки-предшественники эритроцитов, а также лейкоцитов и тромбоцитов. Как только у плода развивается костная ткань, в ее полости попадают КОЕ и начинается образование клеток крови. После рождения в костной ткани накапливаются соли кальция, они уплотняются. Давление крови выталкивает через синусоиды в костные полости мелкие КОЕ, а затем и более крупные клетки крови. Увеличение количества костей сопровождается расселением КОЕ в них.

Миелоидная ткань костей черепа, грудины, позвоночника, ребер, конечностей приобретает способность к кроветворению по мере уплотнения и развития в ней кровеносных сосудов. У пожилых и старых людей происходят обратные процессы.

Подобно другим клеткам организма, клетки крови - эритроциты, лейкоциты и тромбоциты - становятся зрелыми после приобретения иммунологической компетентности, т.е. рецепторов на своих мембранах, характеризующих сходство (происхождение) клетки с другими аналогичными клетками. Иммунологическую компетентность клетки крови приобретают либо в костном мозге (эритроциты), либо в других иммунных органах (в лимфатической ткани миндалин глотки и Пейеровых бляшек кишечника "созревают" В-лимфоциты с большим, в 100-200 раз превосходящим таковое у Т-лимфоцитов, количеством микроворсин на поверхности, в тимусе - Т-лимфоциты).

Кровоток в костном мозге составляет 15-20 мл/мин./100 г ткани. Он осуществляется по кровеносным сосудам, включающим синусоиды, через которые в костный мозг попадают не только белки, гормоны и др. вещества, но и клетки крови (микроциркуляция в костном мозге).

Кровоток в костном мозге уменьшается почти в 2 раза при стрессе и возрастает до 8ми кратных объемов при успокоении.

Вилочковая железа (thymus, зобная железа) - центральный орган другой разновидности кроветворной ткани - лимфоидной. Железа располагается за грудиной в верхнем средостении и покрыта соединительнотканной капсулой. Иннервируется блуждающими и симпатическими нервами. Эфферентные окончания нервных волокон располагаются вокруг кровеносных сосудов, афферентные окончания - в паренхиме железы.

Масса вилочковой железы у взрослого человека 7-32 г. Большая абсолютная (10-15 г) и относительная (1/300 часть массы тела) величина тимуса у детей и ее инволюция (лат.involutio - загибание, обратное развитие) после наступления половой зрелости соответствует периодам активного участия тимуса в формировании иммунитета.

Лимфоидная ткань тимуса представлена эпителиальными, фиксированными на мембранах кровеносных сосудов, контактирующими между собой клетками и большим количеством лимфоцитов различной формы. Последние очень подвижны: около 15% лимфоцитов ежесуточно выходит в селезенку и лимфоузлы.

Тимус выполняет роль эндокринной железы (его эпителиальные клетки выделяют в кровь тимозин) и иммунопродуцирующего органа, осуществляющего образование Т-лимфоцитов (тимус-зависимых).

Созревание Т-лимфоцитов в тимусе осуществляется за счет деления лимфоцитов, имеющих рецепторы к тем чужеродным антигенам с которыми организм встречался в детстве. Образование Т-лимфоцитов происходит независимо от содержания антигенов и количества Т-лимфоцитов в крови (вследствие непроницаемости гистогематического барьера тимуса) и определяется генетическими механизмами и возрастом.

Стрессорные воздействия (психоэмоциональное напряжение, тепло, холод, голодание, кровопотеря, сильная физическая нагрузка) подавляют образование Т-лимфоцитов. Возможными путями реализации стрессорных воздействий на тимус могут быть сосудистый (уменьшение кровотока в железе) и гуморальный (подавляющее митоз клеток влияние кортикоидов и др.). Длительный стресс сопровождается развитием симптомов, сходных с **синдромом истощения** (wasting-синдром, от англ. waste - расходовать, тратить) в виде нарушений деятельности кишечника, увеличением ломкости ногтей, усилением выпадения волос, нарушением тургора и влажности кожи, снижением иммунитета и др.

Селезенка (lien) - паренхиматозный вторичный лимфоидный орган массой 140-200 г, расположенный в левом подреберье и покрытый соединительнотканной оболочкой и брюшиной. Иннервируется селезенка блуждающим и чревным (смешанным симпатическим) нервами. Вторичным лимфоидным органом селезенка названа потому,

что основная часть делящихся в ее строме клеток поступает из костного мозга. Лимфоидная ткань селезенки представляет собой образованную ретикулярными клетками сеть вокруг кровеносных капилляров (синусоидов). Основной объем органа в ячейках сети заполнен форменными элементами крови - эритроцитами (красная пульпа, от лат. *pulpa* - мякоть) или лейкоцитами (белая пульпа). Эта масса не контактирующих между собой контактов клеток изменяется по количеству и составу, т. е. обменивается, сравнительно быстро.

Микроциркуляция в селезенке осуществляется через синусоиды, пропускающие как компоненты плазмы крови, так и форменные элементы.

Уменьшение объема селезенки (на 20-40 мл) вследствие выталкивания части подвижных клеток крови в кровяное русло происходит за счет сокращения гладкомышечных тяжей капсулы органа и пучков гладкомышечных клеток, проникающих вглубь органа. Это возникает под влиянием адреналина и норадреналина, выделяемых симпатическими постганглионарными волокнами (до 90% таких волокон входит в состав блуждающего нерва) или мозговой частью надпочечников.

Регуляция тонуса артериол и венул селезенки обеспечивает изменение состава клеток крови в органе.

Лимфоузлы (*nodi lymphatici*) - мелкие (диаметром 0,5-1 см), сильно меняющиеся по величине периферические органы иммунной системы. У взрослого человека имеется около 460 лимфоузлов, общая масса которых составляет примерно 1% веса тела. Лимфоузлы важнейших областей тела имеют иннервацию: эфферентные и афферентные волокна АНС (медиаторы АХ, НА, А, др.).

Лимфоузел построен так, чтобы создать большую поверхность обмена лимфы и протекающей через капилляры лимфоузла крови. Лимфоидная ткань лимфоузла покрыта соединительнотканной оболочкой. Под оболочку лимфоузла из нескольких лимфатических сосудов притекает лимфа, просачивающаяся через щели лимфоидной ткани лимфоузла и вытекающая из одного лимфососуда. Кровь поступает в лимфоузел через артериолу и выходит через венулу. Из крови в лимфоузел заселяются КОЕ. Лимфоузел является местом иммунизации лимфоцитов и образования антител, фильтром мелких частиц и чужеродных клеток.

Физиологическая активность лимфоузла - лимфо- и кровотоков, пополнение Т- и В-лимфоцитов, интенсивность деления клеток, образование антител (до 75% всех иммуноглобулинов) на мембранах плазматических (ретикулярных) клеток лимфоузла, проницаемость мембран и обмен между лимфой и кровью, связывание мелких частиц лимфы и т.д. - зависят от активности АНС, гормонов в крови и иммуномедиаторов (см §5).

Лимфоузлы каждой области человеческого тела имеют собственный набор антител, поскольку поступающие с лимфой антитела каждой области специфичны.

Пейеровы бляшки - лимфоидная ткань стенки тонкого кишечника - является аналогом сумки Фабрициуса птиц, где образуются В-лимфоциты.

Миндалины (tonsilae) скопления лимфоидной ткани в слизистой оболочке рта, носа и глотки (кольцо Пирогова-Waldeyer). Миндалины построены так, что их складчатая поверхность слизистого эпителия задерживает попадающие в начальные отделы дыхательных и пищеварительных путей мелкие частицы и микроорганизмы, связывает их и лизирует с помощью внутриклеточных ферментов. Лимфоидная ткань миндалин аналогична таковой лимфоузла. Лимфатических сосудов в миндалинах нет.

Червеобразный отросток (appendix) также относят к периферическим иммунным органам ("кишечная миндалина"). Наиболее сильного развития лимфоидная ткань стенки отростка достигает в 10-14 лет, а затем подвергается инволюции. Объем лимфоидной ткани отростка сильно меняется под влиянием изменений деятельности начального отдела толстого кишечника (образование твердого кала, изменение перистальтики, др.). Изменения лимфоидной ткани червеобразного отростка чаще наблюдаются у лиц мужского пола.

§4. Клеточные и гуморальные показатели иммунитета - характеристики клеток и веществ внутренней среды, отражающие иммунную активность

Показателями готовности клеток и тканей организма обнаруживать и связывать чужеродные молекулы являются количество антител и других молекул, участвующих в иммунных реакциях (комплементы, лизоцимы, пропердины, лейкоины, лимфокины, интерфероны, др.), а также степень активности клеток тканей и жидкостей организма.

Иммунитет оценивается по иммунологической активности клеток различных тканей и органов, а также концентрации нефиксированных антител и способности их участвовать в иммунных реакциях, находящихся в жидкостях тела - крови, лимфе и межклеточной жидкости.

Клеточными компонентами иммунитета являются прежде всего лимфоциты, циркулирующие с током крови по всем органам и выполняющие главную роль "иммунного надзора" (патрулирования).

Лимфоциты, т.е. такие лейкоциты, у которых в цитоплазме нет гранул пероксидаз (ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции с участием перекисей), обладают способностью отличать в организме "чужие", т.е. необычного происхождения, крупные молекулы благодаря имеющимся на их мембранах рецепторам-антителам.

Лимфоциты синтезируют антитела, лизируют чужеродные клетки, в том числе обеспечивают отторжение трансплантата, иммунную память (способность отвечать усиленной реакцией на повторную встречу с антигеном) и др.

Табл.8.1. Сравнительная характеристика Т- и В-лимфоцитов. ЭР-эндоплазматический ретикулум (Сохин А.А., 1984)

признак	В-лимфоциты	Т-лимфоциты
источник	мультипотентная клетка костного мозга	мультипотентная клетка костного мозга
созревание	костный мозг	вилочковая железа
рецепторы	иммуноглобулиновые	не ясно
строение	наличие полирибосом, ЭР, шероховатость	наличие полирибосом, лизосом
размер, мкм	5,8	4,5
локализация	лимфоузлы, селезенка, пейеровы бляшки, кровь, лимфа, костный мозг	лимфоузлы, селезенка, пейеровы бляшки, кровь, лимфа, костный мозг, тимус
рециркуляция	медленная	быстрая
продолжительность жизни	короткоживущие-недели, долгоживущие-месяцы	T ₁ -короткоживущие-месяцы, T ₂ -долгоживущие-месяцы, годы
субпопуляции	V ₁ , V ₂ , V ₃ , V ₄ -супрессоры, В-клетки иммунол.памяти	T _h -хелперы, T _s -супрессоры, T _k -киллеры, Т-клетки иммунол.памяти
конечная стадия	плазмоциты-продуценты антител	эффекторы клеточного иммунитета

По месту созревания, составу органелл, размерам, рецепторам и функциям различают 3 основные группы лимфоцитов: 0-, В- и Т-лимфоциты.

О-лимфоциты - это некоммитированные клетки, образовавшиеся в костном мозге из стволовых клеток. Попадающие с током крови в тимус предшественники лимфоцитов за счет изменения антигенных свойств мембран становятся линейно-ограниченными, т.е. способными при делении образовывать только Т-лимфоциты. Вероятно, что В-лимфоциты приобретают иные свойства в том числе антигенные при попадании в пейеровы бляшки кишечника (табл.8.1).

Т- лимфоциты выполняют разные функции. Т_h (англ. help - помогать) образуют плазматические клетки. Т_s (англ. suppress-подавлять) блокируют

чрезмерные реакции, поддерживая постоянство разных форм лейкоцитов. T_k (англ. kill-убивать), выделяя лимфокины, активируя лизосомальные ферменты и ферменты макрофагов, разрушают антигены.

В-лимфоциты обеспечивают гуморальный иммунитет путем выработки антител. При встрече с антигеном они мигрируют в костный мозг, селезенку, лимфатические узлы, где делятся и трансформируются в плазматические клетки. Последние и являются продуцентами антител - иммуноглобулинов.

Другой группой лимфоидных клеток иммунной системы являются макрофаги (греч. *macro* - большой, *phago* - пожирать). Они различны по строению, находятся в жидкостях и тканях, фагоцитируют антигены, активируют лимфоциты и участвуют в образовании антител. Вид макрофагов и их локализация указаны в табл.8.2.

Табл.8.2. Макрофаги человека

вид клеток	среда
нейтрофилы, эозинофилы, моноциты	кровь
микроглия	ЦНС
ретикулоциты	лимфа, костный мозг
эндотелиоциты	стенка кровеносных сосудов, печень, селезенка
гистиоциты	соединительная ткань
остеобласты	костная ткань

Гуморальные компоненты иммунной системы - глобулины плазмы и других жидкостей тела, синтезированные макрофагами лимфоузлов, селезенки, печени, костного мозга и др., дезактивирующие чужеродные антигены. Они содержатся в крови, в меньшем количестве - в органах и тканях, отделенных от крови гистогематическими барьерами - коже, слизистых оболочках, мозге, почках, легких, др. Иммуноглобулины осуществляют местные реакции и являются первым эшелонем защиты организма от антигенов. Специфичность иммунных реакций человека сформировалась в предшествующих поколениях благодаря встречам с определенными антигенами.

Электрофоретически выделенные гамма-глобулины сыворотки крови делят на несколько видов (табл.8.3).

При иммунизации первоначально возрастает содержание Ig , затем IgG , а потом и др.

Нормальные, или естественные, антитела человека - это антитела жидкостей и тканей здорового человека (табл.8.4).

Табл.8.3. Важнейшие характеристики иммуноглобулинов человека (Р.В.Петров,1982)

характеристика	IgM	IgG	IgA	IgE	IgD
содерж. в крови, г/л	0,5-1,8	6-16	1-5	$2 \cdot 10^{-5}$	$(3-4) \cdot 10^{-2}$
ММ, тыс.Д	900	150	170	190	180
период полужизни, дни	5	21	6	2	3
секреция	-	-	+	+	?
прохождение плацент. барьера	-	+	-	-	-
агглютинация	+	+	+	-	-
нейтрализация					
токсиднов	+	+	+	-	-
увелич. прониц. капилл.	-	-	-	+	-

§5. Иммунный ответ - последовательно развертывающаяся многоуровневая реакция антител и иммунных органов на антиген, сопровождающаяся гемодинамическими сдвигами

Опознание и связывание чужеродных молекул и клеток происходит при контакте их с другой группой молекул. Это взаимодействие в отличие от химической реакции называют иммунным ответом. Иммунная реакция развертывается как микропроцесс: образование комплекса молекул (в простейшем случае АГ-АТ), изменение свойств клеточных мембран; приближение осббых клеток (макро- и микрофагов) к зоне взаимодействия и т.д. После взаимодействия АГ и АТ может быть 2 варианта: прекращение иммунного ответа в случае полного связывания АГ или усиление ответа в случае сохранения АГ. В последнем варианте усиление иммунной реакции выражается в увеличении кровотока и лимфотока в месте нахождения АГ, усилении продукции АТ и т.д. Это происходит за счет появления химических веществ, опосредующих это усиление иммунной реакции (медиаторов) - факторов хемотаксиса, фагоцитоза, антителогенеза и др. При попадании АГ в жидкости тела в иммунный ответ быстро вовлекаются гуморальные и нервные аппараты регуляции.

Иммунный ответ - понятие неустоявшееся, имеющее разное содержание в зависимости от области его применения. Чаще всего в медицине употреблялись патологические (лат. pathos - страдание, болезнь) проявления иммунного ответа-гиперреактивность, в том числе аллергическая и анафилактическая реакции, или гипореактивность.

Физиологическое содержание иммунного ответа подчеркивает его общебиологический аспект. Здоровый человек не заболевает потому,

что его иммунитет поддерживается на определенной степени готовности реагировать на поступление избыточной, сравнительно с обычной, массой антигена.

Табл.8.4. Нормальные антитела человека

название	локализация	свойства	функция
комплемент	сыворотка крови, лимфа, ликвор	термо-лабильн. белки	1.усиливает цитолит. активн. антител 2.усилив.прилипание к фагоциту 3.удаляет изменен. эритроциты 4.активир.выброс гистамина липоцитами
лизозим	сыворотка крови(1/270), слюна(1/300), носов.слизь (1/13500), слезы(1/40000)	фермент ацетил-сульфо- мураминоз.слизь даза	разрушает пептиды мембран бактерий
пропердин	сыворотка крови	<i>g</i> , <i>b</i> -глобулин с ММ230000	активир. комплемент
<i>b</i> -лизины	сыворотка крови, тромбоциты		способствует лизису мембран бактерий
лейкины	лейкоциты		подавляют активность бактерий, др.
лимфокины	лимфоциты		усиливают таксис макрофагов
интерлейкины	лимфоциты		усиливают образ. антител, др.
интерферон	лейкоциты	гликопротеины ММ15-20тыс.	подавляет связывание вирусной РНК рибосомами клеток

Связывание и удаление АГ постоянно восполняется продукцией новых копий АТ взамен выведенных, доставкой их в зоны активности, перераспределением между тканями и органами и т.д. Периферические органы иммунной системы - селезенка и лимфоузлы - являются источниками некоторого количества готовых АТ, а также местами перераспределения АТ вследствие изменения кровотока и лимфотока в отдельных тканях данного региона.

Удаление или переход в неактивное состояние иммунокомпетентных клеток (Т-, В-лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток) является сигналом стимуляции центральных органов иммунитета - костного мозга и тимуса.

Эти постоянно протекающие ответы иммунной системы на "привычные" АГ или их количество составляют иммунный фон активности, колеблющийся в зависимости от состояния и биоритмов человека. Встреча с "новым" АГ, поступление повышенного количества "привычных" АГ, изменение состояния организма, в частности, ослабление при утомлении, стрессе, гиповитаминозе, т.д., изменяет иммунный ответ. Иммунный ответ осуществляется по статистическим закономерностям, требует для реализации АГ-АТ реакции определенного соотношения концентраций АГ и АТ (Г.И.Марчук).

В целом иммунный ответ - это поэтапная каскадная реакция готовых АТ и последующее вовлечение периферических и центральных иммунных органов в активность. Иммунный ответ включает также гемодинамические изменения кровотока в области попадания "чужих" АГ. В упрощенном виде иммунный ответ можно представить в виде определенной последовательности развертывающихся процессов.

Узнавание антигена антителом происходит при контакте рецепторов двух структур. Если АГ и АТ совместимы, то они объединяются. Контакт АГ с АТ чаще происходит в жидкостях, поскольку при этом те и другие молекулы получают более высокую вероятность встречи. В особенности в жидкостях перемещающихся ("патрулирование" лейкоцитов, лимфоцитов, макрофагов крови, лимфы). Основным условием узнавания является сходство (совместимость) рецепторных поверхностей АГ и АТ. На поверхности АТ имеется от двух (IgG, IgA, IgE) до десяти (IgM) активных центров узнавания АГ. Узнавание возможно как при совпадении одной рецепторной поверхности АТ (одиночное узнавание), так и совпадении двух поверхностей (двойное узнавание).

Для узнавания ("обшаривания" окружающего пространства вместо "оглядывания") нужно много времени и большое количество молекул АТ и АГ. Кроме того, есть возможность группового узнавания и изменения узнавания под влиянием различных веществ. Поэтому скорее всего в естественных условиях существуют и другие механизмы этих процессов.

Узнавание инородных частиц фагоцитом облегчается в присутствии компонентов сыворотки крови (опсонины, альбумины, С-реактивный белок).

Первым этапом иммунного ответа является реакция **связывания АГ антителом**. Организм имеет готовый набор (до 10000 антител у эмбриона по Ф.Барнету) сформированных в предшествующих поколениях нормальных антител - естественный гуморальный иммунитет. "Привычные" АГ, попадая в те или иные жидкости организма, непрерывно связываются естественными АТ.

Связывание осуществляется за счет гидрофобного соединения активных центров АТ и АГ, соответствующих друг другу: специфичность АГ-АТ реакции). После этого структура комплекса АГ-АТ изменяется (конформируется, от лат. *conformis* - подобный). Комплекс приобретает способность связывать другие белки, например, комплемент. Форма образующегося комплекса зависит от числа активных центров АТ: от 1 у гаптена, т.е. неполного антитела, до 10 у IgM. Поскольку АГ и АТ часто фиксированы на мембранах клеток (микробных, тканевых), то образовавшийся АГ-АТ комплекс "утяжеляет" клетки, меняет их свойства. В результате клетки склеиваются (**агглютинируют**, от лат. *agglutinare* - приклеивать), оседают (**седиментируют**, от лат. *sedimentare* - оседать, **преципитируют**, от лат. *precipitare* - сбрасывать). Если же комплекс АГ-АТ образуется из свободных, не фиксированных на мембранах белков, то формируются хлопья (происходит **флокуляция**, от лат. *foculli* - клочки, хлопья).

Итак, в результате связывания АГ антителом комплекс АГ-АТ теряет подвижность и либо лишается активности (цитотоксический эффект), либо растворяется (лизирован, от лат. *lisis* - растворение) с участием других белков (система комплемента, например).

"Привычные" (для них есть нормальные АТ), а также "новые" АГ подвергаются **фагоцитозу** (греч. *phagos* - пожирающий) макрофагами. Первоначально макрофаги образуют псевдоподию - выпячивание протоплазмы в направлении АГ- за счет активации Са-зависимого фермента гельсолина, подавляющего образование геля из сократительных белков (актин, миозин) цитоплазмы. При сокращении цитоплазматических белков макрофаг постепенно приближается и контактирует с АГ. Имеющиеся на поверхности макрофага специфические (для "привычных") и неспецифические (гликопротеидные, полисахароидные для "новых" АГ) рецепторы соединяются с активными центрами АГ, который постепенно погружается в цитоплазму макрофага.

Эти процессы осуществляются с затратой энергии, метаболизм макрофага резко повышается (наблюдается "метаболический или дыхательный взрыв"). Основным источником энергии служит АТФ. Расщепленная АТФ тут же восстанавливается за счет креатинфосфата.

Лизис АГ в макрофаге осуществляется при участии ферментов лизосом - глюкоксидаз, фосфатаз, миелопероксидаз, лактоферрина, др. При этом образуется набор окислителей, галоидов и др. веществ, подавляющих активность АГ.

Фагоцитоз приводит к усилению и видоизменению иммунного ответа. Выделение фагоцитирующими клетками различных веществ, осуществляющих передачу иммунологической сигнализации (**медиаторов иммунного ответа**).

Табл.8.5. Медиаторы иммунного ответа. Ли-лимфоцит, М-макрофаг, ИО-иммунный ответ, Эо-эозинофил, Ф-фактор (Р.В.Петров, 1982).

фактор	источник	функция
гуморальные Ф тимуса	тимус	стимул.дифференцировку Т-клеток
угнетающие М интерферон Ф, агглютинирующий М Ф хемотаксиса М, Эо, Ли Ф активации Ли интерлейкин-1	Т, В кл. Т-клетки сенсibil. лимфоциты лимфоциты	подавляют миграцию М активируют М склеивают М стимулирует хемотаксис М
интерлейкин-2	сенсibil.Ли миоциты, глионы т-лимфоциты	стимулир. активность М индуцирует образование интерлейкинов-2 поддерживает рост Т-Ли, образование АТ
интерлейкин-3	Т-лимфоциты	стимулирует дифференцировку интерлейкин-зависимых клеток и колоний
В-клеточные Ф роста Ф стимуляции роста колоний М клеток лимфотоксины	Т-лимфоциты лимфоциты, Т-лимфоциты	стимулирует образование Т-клеток усиливает образование колоний клеток лизируют аномальные клетки, активируют Тк
Ф подавления синтеза ДНК неспециф. Ф подавления ИО специф. Ф подавления ИО Ф антителогенеза миелопептиды	лимфоциты Т-лимфоциты Т-лимфоциты М макрофаги клетки костн мозга	подавляет синтез ДНК подавляет ИО подавляет ИО подавляет/стимулирует ИО подавляет/стимул.ИО

С помощью медиаторов клеточного иммунитета местная реакция генерализуется. За счет хемоаттрактантов (лат. attractare - притягивать) к месту попадания АГ начинают приближаться другие макрофаги, в том числе естественные клетки-киллеры аномальных клеток. Усиление кровотока в месте попадания АГ, происходящее а счет выделения гистамина и др. сосудорасширяющих веществ, ведет к поступлению дополнительных количеств АГ и макрофагов. Другие факторы

(антителогенеза, стимуляции роста колоний, интерлейкин-3, др.) увеличивают синтез клеток-продуцентов антител.

Особую роль выполняют медиаторы иммунного ответа, стимулирующие образование АТ к "непривычным" АГ. В этом случае иммунный ответ обеспечивает синтез таких АТ, которые соответствуют АГ, а также запоминают иммунный сигнал, поддерживая в течение некоторого времени установившийся тип синтеза АТ.

Иммунологическая память выражается в конечном итоге в увеличении содержания Т- и В-лимфоцитов, несущих рецепторы к АГ и переходящих в покоящееся состояние после 2-3 делений, вызванных АГ.

В постнатальный период организм не встречается в первый раз с большинством антигенов, за исключением болезнетворных микроорганизмов. Поэтому **первичный иммунный ответ** - наработка антител и последующее связывание антигена с антителом - как реакция на первую встречу с новым антигеном - в постнатальном онтогенезе очень мала. Во внеутробной жизни человека непрерывно происходят реакции готовых антител с АГ - **вторичный иммунный ответ**.

Как видно из табл.8.5, ряд медиаторов клеточного иммунитета угнетают разные стороны иммунного ответа. Избирательное по отношению к определенному АГ, более или менее активное подавление генерализованной иммунной реакции было названо **иммунной толерантностью** (лат. tolerancia - терпение). Важная роль в такой форме иммунного ответа на АГ принадлежит особому виду Т-лимфоцитов - Ts. Такие тимус-зависимые клетки подавляют стимулирующее влияние В-лимфоцитов на плазматические клетки, из которых должны были образоваться соответствующие АТ.

Характер иммунного ответа (вид кривой изменения содержания каждого типа АТ в крови, ткани, их активность, плазматических клеток, Т- и В- лимфоцитов, др.) зависит от многих факторов: исходной активности иммунной системы, вида АГ, способа поступления в организм, количества и динамики поступления и т.д., состояния организма (возраста, образа жизни, питания, т.д.) и др.

Лучше изучены иммунные ответы на моделях, где контролируются условия введения АГ, его характеристики и т.д., а также состояние объекта воздействия. Так, установлен ряд закономерностей динамики накопления антител после первого и второго введения АГ. Первый пик концентрации АТ появляется через несколько дней (латентный период иммунного ответа) и обусловлен усиленным синтезом главным образом IgM. После второго введения того же АГ амплитуда ответа больше, он продолжается дольше и обусловлен возрастанием преимущественно синтеза IgG. Для понимания природы происходящей при иммунном ответе динамики АТ следует учитывать различие продолжительности существования их в плазме крови (табл.8.3).

Повторные введения АГ помогли установить явление **сенсibilизации** (повышения чувствительности к данному АГ, лат. sensibilis - чувствительный) иммунной системы. Сенсibilизация сопровождается активацией образования специфических АГ, которые разносятся с током крови во все ткани и фиксируются на клетках. Поэтому повторное введение данного АГ вызывает усиленную АГ-АТ реакцию, в результате которой высвобождается много биологически активных веществ (гистамин, серотонин, кинины, т.д.), вызывающих быстрые и сильные изменения физиологических функций - **анафилактический шок**.

Найдены способы понижения усиленной чувствительности иммунной системы (**десенсibilизация** по А.М. Безредка, др.). Многократные воздействия АГ могут извращать иммунный ответ (**аллергия**, др.). Эти и подобные им "необычные" иммунные ответы относят к патологическим и не рассматриваются здесь, хотя граница между нормой и патологией в большинстве случаев неопределенна.

§6. Регуляция иммунитета - воздействия на активность иммунных органов, изменяющие иммунные ответы

Изменение иммунных ответов под влиянием психо-эмоционального состояния, питания, степени физической активности, биологических ритмов, привычек, климата и т.д. называют регуляцией иммунитета. Исполнительными механизмами регуляции иммунитета у человека являются автономная нервная система и эндокринные органы. Выявлен относительный антагонизм влияний симпатической и парасимпатической нервной систем, а также катехоламиновых и инсулиноподобных гормонов на иммунитет.

Способность организма сохранять постоянство клеток и тканей меняется в зависимости от психического, эмоционального, биологического состояния, возраста, наследственности, биологических ритмов, питания, климата, поведения, т.д. Иначе говоря, иммунитет регулируется в соответствии с индивидуальными особенностями человека.

Общие положения регуляции функций, такие как ведущая роль психики, высшей нервной деятельности, нервных регуляций (нервизм) по отношению к другим (субординационные отношения), общих по сравнению с локальными и др., полностью приложимы к регуляции иммунитета.

У здорового человека активность иммунной системы изменяется так, чтобы обеспечить выживание. Такие изменения иммунитета опосредуются ЦНС, АНС, гуморальными и гормональными влияниями.

Факторы, подтверждающие роль психики и ВНС, реализующиеся через активность ЦНС, АНС и периферических нервов, в регуляции

состояния иммунитета человека широко известны. Так, установлена связь между типом ВНД человека и особенностями иммунного ответа, а также обратные зависимости - изменения условнорефлекторной деятельности вследствие иммунизации (в особенности при первичном ответе, Д.Ф.Плещитый, др.). В последнее время выявлена возможность образования условнорефлекторных сдвигов показателей иммунитета у человека после сочетания условного сигнала с подкреплением (введение адреналина).

Эмоциональный стресс сопровождается повышением пролиферации естественных клеток-киллеров (ЕКК), повышением активности тимус-зависимых лимфоцитов-хелперов, а невроз-снижением активности этой группы лимфоцитов.

Депрессия сопровождается общим снижением лейкоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, а также ЕКК. В гипоталамусе выявлены волокна, содержащие интерлейкин -1-1b, опосредующий реакцию структуры мозга на неблагоприятные воздействия (охлаждение, перегревание, перенапряжение, т.д.).

Установлено, что у левой чаще встречаются аллергические и аутоиммунные заболевания (вследствие наследственных или приобретенных свойств?).

Медиаторами иммунного ответа являются гормоны (глюкокортикоиды, нейропептиды, др.), а также полипептиды клеток иммунной системы. В частности, иммунные реакции модулируются АКГГ, бета-эндорфином, метэнкефалином и др. фрагментами проопиомеланокортина, синтезируемого клетками аденогипофиза, рис.12). Эти гормоны воздействуют на рецепторы клеток иммунной системы. Например, метэнкефалин стимулирует формирование антителопродуцирующих клеток, рост клеточных колоний в тимусе и селезенке. Однако концентрация бета-эндорфинов в плазме является решающим фактором в появлении конечного эффекта: низкие концентрации (1/10.-14 моль) стимулируют, а более высокие подавляют продукцию специфических антигерпетических систем.

Важным фактором регуляции иммунитета является характер и тип питательных веществ. Полиненасыщенные жирные кислоты пищи подавляют активность ЕКК, усиливают синтез простагландина ПГЕ₂. Наоборот, арахидоновая кислота пищи, подавляя синтез ПГЕ₂, стимулирует иммунитет. Ограничение белковой пищи вызывает снижение активности Т-хелперов, миграцию макрофагов и их способность образовывать антитела.

Состав флоры кишечника в значительной степени определяет состояние иммунитета человека. Например, коринебактерии ЖК прямой кишки выявляются у людей с выраженным иммунодефицитом (лейкоз, СПИД, др.). Иммунорегуляция липопротеидами низкой плотности, по-являющимися в плазме крови после приема пищи, опосредуется через рецепторы иммунокомпетентных клеток.

В значительной степени регуляция иммунитета определяется содержанием серотонина в клетках кишечника (до 90% от общего количества).

Описаны биоритмологические и возрастные изменения иммунитета здорового человека. Так, в утренние часы наблюдается максимум Т-лимфоцитов и минимум В-лимфоцитов (противофазно содержанию 11-оксикортикостероидов), а фагоцитоз и уровень пропердина наиболее высоки в дневное и вечернее время, снижаясь ночью и утром. Иммунореактивность имеет сезонные колебания - снижается весной и осенью. С возрастом нарастает число аномальных клеток. Например, спонтанные перестройки хромосом в клетках крови составляют почти 3% у лиц старшей возрастной группы (50-80 лет). С другой стороны, в этом возрасте наблюдается снижение иммунных реакций на инородные клетки-мутанты. Причиной этого является ухудшение иммунного опознания собственных АГ вследствие дефектов клеточных рецепторов, активности макрофагов, т.д. Кроме того, в указанном возрасте отмечается снижение содержания лимфоцитов ($1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ в 50 лет сравнительно с $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ в 20 лет). Наконец, у лиц старшей возрастной группы усиливается аутоиммунные реакции вследствие накопления тканевых комплексов АГ-АТ (например, к гемоглобулину), нарушения соотношения иммуноглобулинов (преобладание продукции IgM и снижение продукции IgG и IgA), др.

Беременность сопровождается повышением содержания комплемента C_3 , особенно в Iом и 3м триместрах, усилением фагоцитарной и бактерицидной активности лейкоцитов. На ранних сроках беременности иммунитет специфически подавляется, что предотвращает отторжение зародышевых клеток, несущих признаки чужеродности.

Таким образом, активность иммунных органов, связанных со всеми системами организма - кровообращением, кровью, дыханием, метаболизмом, т.д. - меняется не только под влиянием факторов, исходящих из иммунных органов, но и многих других. Последние могут не только способствовать, но и препятствовать осуществлению нормальных саморегуляторных влияний иммунной системы, как стабилизировать, так и ухудшать иммунные ответы.

§7. Функциональная система поддержания постоянства клеток организма - динамическое взаимодействие органов, тканей и неклеточных структур, поддерживающее постоянство клеток организма благодаря саморегуляции

Возможным механизмом поддержания иммунологической "чистоты" индивидуальной внутренней среды человека является иерархически построенная особая функциональная система. Предположительными уровнями ее функционирования являются местный, органнй (региональный) и уровень всего организма.

Описанные в предыдущем параграфе частные проявления влияний различных факторов на иммунные органы и их производные - антитела - можно представить в общем виде как функциональную систему, компоненты которой взаимодействуют так, что сохраняется определенное количество каждого вида клеток и их признаки (отсутствие аномальных клеток).

Это осуществляется за счет саморегуляции: увеличение числа тех или иных клеток вызывает возрастание специфических цитотоксических подавляющих влияний, и наоборот, снижение количества определенных клеток вызывает усиление цитогенетических влияний.

Саморегуляция клеточного состава тела инерционна. Это обусловлено тем, что жизненный цикл большинства эукариотов тела человека длится десятки часов и суток. Переход из одного состояния иммунной активности в другую завершается благодаря гуморальным влияниям - столь же медленным и инерционным. Также медленно происходит приобретение иммунной компетенции клетками, перераспределение их между иммунными и остальными органами, выход клеток и компонентов плазмы в ткань через гистогематические барьеры и т.д. Можно предполагать, что в естественных условиях периоды колебаний тех или иных клеточных популяций происходят в течение часов и суток. В этих условиях важное регуляторное значение приобретает кумулятивный эффект (накопление воздействий) регуляции.

Полезным приспособительным результатом, или системообразующим фактором данной функциональной системы является поддержание характерного для конкретной окружающей среды, определенного возраста, пола, сезона и вида деятельности (поведения, питания и образа жизни) уровня активности клеточных клонов (греч. *klonos* - движение, т.е. образовавшихся из одной клетки группы клеток). Это означает сохранение состояния неустойчивого равновесия: должную степень активности АТ клеток, тканей и жидкостей организма, препятствующей с одной стороны образованию достаточного для развития опухолей количества аномальных клеток, а с другой - развитию микробной флоры.

Таким образом, полезный приспособительный результат функциональной системы поддержания постоянства клеточного состава тканей и жидкостей организма состоит из антисептических и антионкотических компонентов.

Афферентная часть функциональной системы, воспринимающая отклонения клеточного состава той или иной ткани от "нормального" состояния и передающая сигналы другим клеткам и органам, представлена в основном гуморальными сигналами. Это преимущественно специальные, не полностью до настоящего времени идентифицированные компоненты внутренней среды (табл.8.6).

Табл.8.6. Роль нейропептидов и гормонов в формировании иммунного ответа (Deschaux P.,1988). ЕКК - естественные клетки-киллеры, Л-лимфоциты, цитот-цитоксичность.

нейропептиды, гормоны	эффект	рецепторы, диаметр, количество
АКТГ	модулирует продукцию лимфокинов	Л,0,1-0,8 нМ
бомбезин	меняет миграцию Л	?
альфа-эн-дорфин	подавляет р-ю антител	?
бета-эн-дорфин	усиливает цитот ЕКК, митогенез	Л
гамма-эн-дорфин	усиливает цитот ЕКК, ослабляет митогенез	?
мет-эн-кефалин	усиливает цитот ЕКК, митогенез, подавляет реакцию антител	Т-Л, 0,59 нМ
нейротензин	изменяет хемотаксис, продукцию гистамина	полинуклеары
вещество Р	изменяет фагоцитоз, неврогенное воспаление, усиливает пролиферацию Л, хемотаксис	Л,1,8x1/10 ⁷ М, 35000/клетку
соматостатин	подавляет пролиферацию Л, блокирует эффект вещества Р	Л, моноциты 0,5x1/10 ⁶ М, 250-500/клетку
вазоинтестинальный пептид (ВИП)	подавляет трансформацию лимфобластов, миграцию Л, активирует Тс	Л,0,47x1/10 ⁹ М, 1700/клетку
норадреналин	блокирует симпатическое усиление иммунного ответа	?
окситоцин	может замещать интерлейкин-2	?

В большинстве случаев избирательность влияния этих гуморальных сигнализаций зависит от наличия специальных рецепторов клеточных мембран, с которыми связываются переносимые жидкостью-кровью, лимфой, межклеточной, спинномозговой, внутрисуставной, плевральной и др. жидкостями - вещества. Хотя установлены влияния медиаторов клеточного иммунитета и на ЦНС, однако нервная система играет роль аппарата регуляции более высокого порядка сравнительного с гуморальным периферическим. Поэтому афферентная сигнализация в ЦНС имеет качественно иной характер: вероятно эта

импульсация сигнализирует о состоянии исполнительных органов-желез внутренней секреции и функционировании жизненно важных тканей.

Эффекторными (исполнительными) аппаратами функциональной системы поддержания постоянства клеток организма являются как специфические структуры и вещества - АТ, фиксированные на мембранах клеток и свободные, а также лимфоциты, макрофаги, специфические факторы активации связывания АГ и др., так и неспецифические - расширение капилляров, увеличение проницаемости их стенок и т.д. под влиянием биологически активных веществ, поступающих из разрушенных клеток (базофилов, эозинофилов, др.). В конечном счете эффекторные аппараты иммунитета осуществляют постепенно развертывающуюся защитную иммунную реакцию. Она зависит от соотношения свойств и количества АГ с одной стороны и исходного состояния иммунитета с другой.

Основные принципы работы эффекторных аппаратов (§5) сводятся к следующему:

1. Образование и поступление АТ в определенную область тела пропорционально количеству и виду АГ.

2. Характер и тип иммунного ответа (локальный, региональный, генерализованный, быстрый, медленный) зависят от способа и темпа поступления АГ, его вида, а также состояния иммунной системы.

Аппаратами интеграции афферентных нейрогуморальных и эффекторных влияний являются морфологические структуры, в которых происходит объединение, взаимодействие большого числа факторов. Наиболее возможными аппаратами интеграции могут быть либо мозговые структуры с их громадным числом (10^{14}) взаимодействующих элементов, либо образования с обильным кровотоком, позволяющим всем компонентам крови легко контактировать с их стенками или их содержимым.

Аппаратами интеграции иммунной системы являются главным образом центральные и периферические органы иммунной системы. Циркулирующие вместе с жидкостями иммуноактивные агенты воздействуют на органы иммунной системы, обеспечивая усиление синтеза АТ, активацию деления клеток, миграцию их из центральных иммунных органов в периферические или в определенные области организма и др.

Вопросы для контроля

- 1.1 Что такое иммунитет? Как переводится слово "иммунитет"?
- 1.2 Объясните значение иммунитета для сохранения здоровья
- 1.3 Что поддерживает достаточный иммунитет у человека?
- 1.4 Почему теряется иммунитет у человека, помещенного в стерильные условия?

- 2.1 Что такое антигены?
- 2.2 Какие антигены Вы знаете? Приведите примеры
- 2.3 Какие вещества здорового человека являются антигенами для собственного организма?
- 2.4 Изобразите групповые антигены и антигены гистосовместимости эритроцитов, лейкоцитов, glanduloцитов
- 2.5 В чем заключается относительная антигенность некоторых веществ?
- 2.6 Приведите примеры пищевых и бытовых антигенов
- 3.1 Что такое органы иммунной системы?
- 3.2 Изобразите строение центральных и периферических иммунных органов
- 3.3 Как меняется кровоток в костном мозге и тимусе при стрессе?
- 4.1 Что такое клеточные компоненты иммунитета?
- 4.2 В чем состоит различие Т- и В-лимфоцитов?
- 4.3 Перечислите виды макрофагов человека
- 4.4 Что такое гуморальные компоненты иммунитета?
- 4.5 Укажите различия строения и свойств IgA и IgG
- 4.6 Характеризуйте следующие нормальные антитела: комплемент, лизоцим, интерферон, бетализины.
- 5.1 Что такое иммунный ответ?
- 5.2 Опишите этапы развития иммунного ответа
- 5.3 Опишите реакции агглютинации, седиментации и преципитации
- 5.4 Изобразите этапы фагоцитоза
- 5.5 Что такое хемоаттрактанты?
- 5.6 Характеризуйте следующие медиаторы иммунного ответа - интерферон, интерлейкины, миелопептиды антителогенеза макрофага
- 5.7 Укажите факторы, описывающие характер иммунного ответа
- 5.8 Опишите явления сенсибилизации и десенсибилизации
- 6.1 Как отражается стресс и плохое настроение на иммунитете?
- 6.2 Назовите медиаторы клеточных реакций и объясните их роль в регуляции активности иммунных органов
- 6.3 Объясните суточные и сезонные колебания содержания Т- и В-лимфоцитов
- 6.4 Приведите примеры влияния пищевых веществ на иммунитет
- 6.5 Опишите изменения иммунитета у беременной женщины
- 7.1 Дайте определение функциональной системы поддержания постоянства клеток организма. Что является полезным приспособительным результатом этой системы?
- 7.2 В чем проявляется саморегуляция иммунного состояния?
- 7.3 Характеризуйте афферентные, эффекторные и интегративные аппараты функциональной системы поддержания постоянства клеток организма

ЛИТЕРАТУРА

К главе 1. Внутренняя среда

1. Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А., Яковлев А.А. Микроциркуляция глаза, М:Медиц., 1984
2. Караганов Я.А., Кардиваренко Н.В., Левин В.Н. Микроангиология: атлас, Кишинев, 1982
3. Куприянов В.В., др. Микролимфология, М:Медиц., 1983
4. Малашиха Ю.А. Иммунный барьер мозга, М:Медиц., 1986
5. Пол У. (ред.) Иммунология, Медицина, 1987
6. Прокоп О., Гелер В. Группы крови человека, 1991
7. Манько В.М., Хаитов Р.М. Иммунокомпетентные клетки, 1987
8. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммунология, М:Медиц., 1988
9. Immunohaematology, 1984
10. Kjeldsberg Carl R., Knight Joseph A. Body fluids, 1982
11. Rinas U. Blutgruppenserologie, 1980
12. Schmidt R.M. Der Liquor Cerebrospinalis, VEB G.Tirme, Leipzig, 1987

К главе 2. Метаболизм

1. Ажипа Я.И. Медико-биологические аспекты применения метода электронного парамагнитного резонанса, М., 1983
2. Блогер А.Ф. Тайны и парадоксы печени, 1988
3. Заварзин А.А. и др. Клеточная биология, С.-Пб., 1992
4. Зотин А.И. (ред.) Термодинамика и регуляция биологических процессов. М:Наука, 1984, с.334
5. Лобарев А.Е., Курганов Б.И. // Усп.совр.биол., 1989, 208, 1, 19-35
6. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека. М:Мир, 1980
7. Мейлер Д. Биохимия. Химическ.реакции в живой клетке. М:Мир, 1980
8. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. М:Наука, 1986, с. 288
9. Мушкамбаров Н.Н. Метаболизм: структурно-химический и термодинамический анализ. М:Химия, 1988
10. Мушкамбаров Н.Н., Ершов Ю.А. Термодинамика. Функционально-групповая классификация биохимических процессов. МЗСССР, Львов, 1987
11. Овчинников Ю.А. Биологическая химия, М:Наука, 1987
12. Петров В.Н. Физиология и патология обмена железа. Л:Наука, 1982
13. Розен В.Б., Матарадзе Г.Д., Смирнова О.В., Смирнов А.Н. Половая дифференцировка печени, М:Мед., 1991
14. Сельков Е.Е. Регуляция энергетического обмена и физиологического состояния организма. М:Химия, 1978, с.15
15. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Физико-химические механизмы ор-ганотропности // Вестн.АМН СССР, 1984, 11, с.85-88
16. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М:Мир, 1989, с. 652

17. Федоров И.В. Обмен веществ при гиподинамии. М:Медиц., 1982
18. Чазов Е.И., Смирнов В.Н. (ред.) Метаболизм миокарда. М:Наука, 1988,с.245
19. Эйген М., Винклер Р. Игра жизни.М:Наука, 1979,с.94
20. Alberts B. et al. Molecular biology of the cell, Garland, 1989
22. Arias I., Popper H., D. Schachter, D.A. Shafritz (ed's) The liver: biology and pathobiology, 1982
23. Darnell J., Lodish H.; Baltimore D. Molecular cell biology, Sci Am Books, 1986
24. Klaus R. NMR-Tomographie und Spektroskopie in der Medizin, 1984
25. Kleiber M. The fire of life, N-Y,1961
26. Levitan M. Textbook of human genetics, Oxford Univ Press,1988
27. Orten J., Neuhaus O.W. Human biochemistry. The C.V.Mosby Co., St Louis, Toronto, London, 1982
28. Schliwa M. Cytoskeleton. Springer-Verlag,1986
29. Stein W.D. Transport and diffusion across cell membranes, Acad Press,1986
30. Vogel F., Motulsky A.G. Human genetics: problems and approaches. Springer-verlag, 1987

К главе 3. Терморегуляция

1. Александров В.Я. Клетки, макромолекулы и температура. Л: Наука, 1975
2. Блай Дж. Является ли центральный контроль постоянства температуры примером гомеостазиса? // Физиол.ж., 1981, 67, 7, 1968
3. Гурин В.Н. Центральные механизмы терморегуляции. Минск, 1980
4. Гурин В.Н. Обмен липидов при гипотермии, гипертермии и лихорадке. Минск, 1986
5. Гурин В.Н. Терморегуляция и симпатическая нервная система. Минск, 1989
6. Иванов К.П. (отв.ред.) Физиология терморегуляции. Руководство по физиологии. Л: Наука, 1984
7. Кошечев В.С. Физиология и гигиена индивидуальной защиты человека от холода.М.,1981
8. Лихтерман Л.Б. Ультразвуковая томография и тепловидение в нейрохирургии. М:Медиц.,1983
9. Медведев А.С. Инфракрасное излучение тела человека и его взаимосвязь с функциональной активностью внутренних органов в условиях нормы и патологии. Дисс. докт. мед. наук, Томск, 1992
10. Слоним А.Д. Эволюция терморегуляции. Л:Наука, 1986
11. Тимофеев Н.Н. //Физиология человека, 1986, 12, 1, 110
12. Хаскин В.В. // Температурная компенсация и поведенческий гомеостазис. Л:Наука, 1980, 24-39

К главе 4. Кровообращение

1. Анохин П.К. The physiological basis of the pathogenesis of hypertensive states. *Cor et Vasa*, 1960, 2 (4)
2. Джонсон П. Периферическое кровообращение. М: Медицина, 1982
3. Каро К., Педли Т., Шортер Р., Сид У. Механика кровообращения, М: Мир, 1981
4. Педли Т. Гидродинамика крупных кровеносных сосудов. М: Мир, 1983
5. Руководство по физиологии. Физиология кровообращения. Л:Наука, 1986
6. Теплов С.И. Кровоснабжение и функции органов. Л:Наука, 1987
7. Ткаченко Б.И. и др. // Усп. физиол. наук, 1989, 20, 4, 3-26
8. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М: Медицина, 1976
9. Auckland K., Reed R. // *Physiol.rev*, 1993, 73, 1, 1-78

К главе 5. Дыхание

1. Бреслав И.С. Паттерны дыхания, Л:Наука, 1984
2. Бреслав И.С. Как управляется дыхание человека, Л:Наука, 1985
3. Крылов Б.С., Фельбербаум Р.А., Экимова Г.М., Физиология нервно-мышечного аппарата гортани, Л:Наука, 1984
4. Путов Н.В. (ред.) Болезни органов дыхания. Руководство, М:Мед, 1984, т.1-4
5. Судаков К.В.(ред.) Основы физиологии функциональных систем, М: Мед. 1983
6. Уэст Дж. Физиология дыхания. Основы, М:Мир, 1988
7. Шмидт Р., Тевс Г.(ред.) Физиология человека, М:Мир, 1985, т.3
8. Bradley E.F. Breath of life. *Conn Med*, 1990, 54, 7, 395
9. Despopoulos A., S. Silbernagl Color atlas of physiology, Georg Thieme Verlag, 1984
10. Kahle W., Leonhardt H., Platzer W. Color atlas of human anatomy, Georg Thieme Verlag, 1984, v.2
11. Milic-Emili J. Pulmonary flow resistance/ *Lung*, 1989, 167, 3, 141-148
12. Park S.S. A new approach to measurement of lung mechanics // *Lung*, 1989, 167, 3, 137-140

К главе 6. Пищеварение

1. Анохин П.К., Судаков К.В. Нейрофизиологическая теория голода, аппетита и насыщения//Усп.физиол.наук, 1971,2,1
2. Блюгер А.Ф. Тайны и парадоксы печени, 1988
3. Гальперин Ю.М., Лазарев П.И. Пищеварение и гомеостаз. М:Наука, 1986, 316 с.
4. Гальперин Ю.М., Лазарев П.И., Костюченко Л.И., Владимирова Е.С. Практические аспекты исследований полостного гетеро-фазного пищеварения//Усп.физиол.наук, 1990,21, 3,117

5. Гастроэнтерология. Т.1. Пищевод, желудок (пер.с англ.). Ред. Баран Дж.Х., Муди Ф.Г., М: Медиц., 1985,304 с.
6. Гастроэнтерология. Т.2. Тонкая кишка (пер.с англ.). Ред. Чад-вик В.С., Филлиж С.В., М:Медиц., 1985, 384 с.
7. Гастронетрология.Т.3. Толстая кишка (пер.с англ.). Ред. Александер-Вильямс Д.Ж., М:Медиц.,1985, 320 с.
8. Коротыко Г.Ф. Введение в физиологию желудочно - кишечного тракта, Ташкент, 1987
9. Маянский Д.Н., Виссе Э., Декер К. Новые рубежи гепатологии, Новосибирск, 1992, 266с.
10. Розен В.Б., Матарадзе Г.Д., Смирнов А.Н. Половая дифференцировка функций печени, М.:Медиц., 1991
11. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л: Наука, 1985, 544 с.
12. Урываев Ю.В., Василевская Л.С. Физиология пищеварения, М:МЗ СССР, 1985, С.51
13. Шлыгин Г.К. Ферменты кишечника в норме и патологии. Л:Медиц.,1967, 271 с.
14. Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Структурно-метаболич. характеристика синусоидальн.клеток печени// Усп.совр.биол., 1991,111,1,73
15. Arias I., Popper H., D.Schachter, D.A.Shafritz (ed's) The liver: biology and pathobiology, 1982
16. Kahle W., Leonhardt H., Platzer W. Color atlas and textbook of human anatomy, Georg Thieme Verlag, 1984

К главе 7. Выделение

1. Брин В.Б. Гормональная регуляция функции почек и водно-солевого обмена. Орджоникидзе, 1989
2. Наточин Ю.В. Уровни и механизмы интеграции в деятельности почки// Усп.физиол.наук, 1988, 19, 1 ,3-23
3. Судаков К.В. (ред.) Основы физиологии функциональных систем, М:Медиц., 1983, 140-151
4. Тареев Е.М. (ред.) Клиническая нефрология, М: Медиц.,1983,т.1

К главе 8. Иммунные основы гомеостаза

1. Абрамов В.В. Взаимодействие иммунной и нервной систем.Новосибирск:Наука,1988,с.165 -
2. Абрамов В.В. Возможные причины сходства иммунной и нервной систем // Усп физиол наук, 1990, 21, 2, 111-120
3. Болотников И.А., Добротина Н.А., Лызлова С.Н. Иммунология.Иммунитет. Иммунологические реакции. Петрозаводск, 1987, с.96
4. Бутенко Г.М., др. Прикладная иммунология.Здоровье,1984, с.319
5. Говалло В.И. Парадоксы иммунологии.М:Знание,1983
6. Гушин Г.В.,Яковлева Е.Э. Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза.Л:Наука, 1986

7. Зимина И.В., Лопухин Ю.М., Арион В.Я. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины // Иммунология, 1994, 1, 8-11
8. Зотиков Е.А. Антигенная система человека и гомеостаз. М: Медиц., 1982, с.236
9. Иванова В.П. Иммуномодулирующие пептиды: роль пептидных фрагментов эндогенных и экзогенных белков в модуляции иммунных процессов // Усп. совр. биол., 1994, 114, 3, 353-371
10. Ильинских Н.Н., др. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. Новосибирск: Наука, 1986, с.226
11. Йегер Л.(ред.). Клиническая иммунология и аллергология. М: Медиц., часть 1-3
12. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунные системы. Л: Наука, 1988, с.252
13. Кульберг А.Я. Молекулярная иммунология. М: Высш.школа, 1985
14. Лебедев К.А., др. Иммунный статус человека // Физиол. человека, 1989, 15, #1, 131-142
15. Лозовой В.П., Шергин С.Н. Структурная, функциональная организация иммунной системы. Новосибирск: Наука, 1981
16. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. М: Наука, 1985
17. Медуницын Н.В., др. Медиаторы клеточного иммунитета и межклеточного взаимодействия. М: Медиц., 1980
18. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М: Просвещение, 1987
19. Петров Р.В. Иммунология. М: Медицина, 1982
20. Петров Р.В. Я или не я. М: Мол. гвардия, 1987
21. Плещитый Д.Ф., Магаева С.В. Нервная трофика в физиологии и патологии. М: Медицина, 1970
22. Ройт А. Основы иммунологии. М: Мир, 1991
23. Румянцев С.Н. Микробы, эволюция, иммунитет. Л: Наука, 1984
24. Фримель Х., Брок Й. Основы иммунологии. М: Мир, 1986
25. Шляхов Э.Н., Андриеш Л.П. Иммунология. Кишинев, 1985
26. Юдин Э.Г. Системный подход и принцип деятельности. М: Наука, 1978
27. Buske-Kirschbaum A. et al. Conditioned increase of natural killer cell activity in humans // Psychosom medicine, 1992, 54, 123-132
28. Deschaux P. // Arch int physiol bioch, 1988, 96, #3, 78-79
29. Martin P. // New Sci, 1987, 1555, 46-50 30. Playfair J.H.L. Immunology at a Glance. Oxford, 1987

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГОМЕОСТАЗА

Оглавление

Предисловие	стр.	1
Глава 1. Внутренняя среда организма		4
Глава 2. Метаболизм		31
Глава 3. Терморегуляция		57
Глава 4. Кровообращение		68
Глава 5. Дыхание		91
Глава 6. Пищеварение		114
Глава 7. Выделение		138
Глава 8. Иммунные основы гомеостаза		155
Литература		182

Урываев Юрий Викторович - профессор Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, доктор медицинских наук, автор более 140 научных работ, учебных пособий и 3 монографий по биомедицинским проблемам. Он опубликовал также научно-популярные книги "Гармония живой регуляции", "Психосоматические расстройства" (в соавторстве с Г. И. Бабенковым), "Проникая в тайны мозга" (в соавторстве с А. Л. Рыловым) и "Большое благо маленького зла: почему лекарство лечит".

Является членом Международной организации по исследованию мозга, Нью-Йоркской академии наук, Международной группы по изучению ультрамалых воздействий, Павловского общества Северной Америки и Канады, Московского общества физиологов.